UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5
ISSN 0024-3477 (TISAK)
ISSN 1849-2177 (ONLINE)





LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE

Smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika
Ana Borovečki, Marijana Braš, Boris Brkljačić, Nina Canki-Klain, Natalija Dedić Plavetić, Blaženka Grahovac, Herman Haller, Nataša Jokić Begić, Iva Kirac, Sonja Levanat, Višnja Matković, Paula Podolski, Ilona Sušac, Mario Šekerija, Ljiljana Šerman, Marina Šprem Goldštajn, Rado Žic, Tamara Žigman
107

Smjernice za rano prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju neurogene orofaringealne disfagije
Zdravka Poljaković, Dinah Vodanović, Darija Vranešić Bender, Dina Ljubas Kelečić, Katarina Starčević, Zdravko Kolundžić, Marina Bedeković Roje, Mihael Mišir, Sanja Habus, Željko Krznarić
118

IZVORNI RADOVI

Važnost nezadovoljstva tijelom u ranoj i kasnoj adolescenciji
Inja Erceg, Gordana Kuterovac Jagodić
136

Usporedba pojavnosti hiperuricemije i gihta na otoku Korčuli i otoku Visu s gradom Splitom i njegovom okolicom
Iris Jerončić Tomić, Shelly Pranić, Rosanda Mulić, Ozren Polašek
144

Indikacijske smjernice za fetalnu ehokardiografiju i njihov utjecaj na prenatalnu dijagnozu srčane bolesti
Rea Levicki, Slavica Sović, Ivan Malčić
150

KLINIČKA ZAPAŽANJA

Bolesnici s povišenom koncentracijom kreatin kinaze u reumatološkoj ambulanti – prikaz skupine bolesnika
Marko Barešić, Krešimir Rukavina, Ivan Padjen, Kamelija Žarković, Branimir Anić
158

Stražnja idiopatska fascikularna ljevoventrikularna tahikardija osjetljiva na verapamil – Belhassenova tahikardija – prikaz bolesnika
Lidija Srkoč Majčica, Ivan Malčić
163

PREGLEDI

Klinička imunoterapija raka blokadom molekularnih interakcija negativne povratne sprege
Antonio Juretić, Martina Bašić-Koretić
168

IN MEMORIAM

Mr. sc. Svetko Fatović, dr. Radovan Vukelić
173

PRIKAZ KNJIGE

175

VIJESTI

117, 135

BROJ
5–6

LIJEČ VJESN 139:107–176

ZAGREB, SVIBANJ–LIPANJ 2017.

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES

Guidelines for genetic counselling and testing for hereditary breast and ovarian cancer
Ana Borovečki, Marijana Braš, Boris Brkljačić, Nina Canki-Klain, Natalija Dedić Plavetić, Blaženka Grahovac, Herman Haller, Nataša Jokić Begić, Iva Kirac, Sonja Levanat, Višnja Matković, Paula Podolski, Ilona Sušac, Mario Šekerija, Ljiljana Šerman, Marina Šprem Goldštajn, Rado Žic, Tamara Žigman
107

Guidelines for early detection, diagnostics and therapy of neurogenic oropharyngeal dysphagia
Zdravka Poljaković, Dinah Vodanović, Darija Vranešić Bender, Dina Ljubas Kelečić, Katarina Starčević, Zdravko Kolundžić, Marina Bedeković Roje, Mihael Mišir, Sanja Habus, Željko Krznarić
118

ORIGINAL ARTICLES

Importance of body dissatisfaction in early and late adolescence
Inja Erceg, Gordana Kuterovac Jagodić
136

Comparison of the incidence of hyperuricemia and gout between Korčula and Vis islands and the city of Split including its surroundings
Iris Jerončić Tomić, Shelly Pranić, Rosanda Mulić, Ozren Polašek
144

Indication guidelines for fetal echocardiography and their influence on prenatal diagnosis of a heart disease
Rea Levicki, Slavica Sović, Ivan Malčić
150

CLINICAL OBSERVATIONS

Patients with elevated creatine kinase levels in rheumatology outpatient clinic – case series
Marko Barešić, Krešimir Rukavina, Ivan Padjen, Kamelija Žarković, Branimir Anić
158

Posterior idiopathic fascicular left ventricular tachycardia, verapamil sensitive – Belhassen's tachycardia – a case report
Lidija Srkoč Majčica, Ivan Malčić
163

REVIEWS

Tumor immunotherapy in clinical setting based on the blockade of molecular interactions of the negative feedback mechanism
Antonio Juretić, Martina Bašić-Koretić
168

OBITUARIES

Mr. sc. Svetko Fatović, dr. Radovan Vukelić
173

BOOK REVIEW

175

NEWS

117, 135

LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Korektorica / Proof Reader
DANKA STARČEVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2017.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus, PubMed, EMBASE/Excerpta Medica i SCOPUS, HRČAK.

UPUTA AUTORIMA

Liječnički vjesnik, glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora, objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. LV obavještava o djelatnostima HLZ i stručnih društava te o društvenim teškoćama zdravstvenih djelatnika. Svi radovi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. Radno vrijeme uredništva za stranke je utorkom i četvrtkom od 17 do 19 sati, telefon (01) 46-93-300.

Uputa autorima u skladu je s tekstom – *International Committee of Medical Journal Editors.* Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:309–15.

1. TEKST ČLANKA

Čitav rad, uključujući sve priloge, treba poslati u triplikatu (uz original, drugi primjerci slika i tablica mogu biti fotokopije). Rad mora biti tipkan dvostrukim proredom, na jednoj strani lista, tako da na jednoj stranici bude najviše 30 redaka, pri računalnom ispisu veličinom slova 11 točaka ili s razmjerno manjim brojem redaka po stranici, ako su veća slova; s obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širok najmanje 2,5 cm. Pregledi, stručni i znanstveni radovi smiju imati do 15 stranica teksta, a prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna priopćenja te osvrti do 8 stranica. Svaki dio članka treba započeti na novoj stranici. Sve stranice trebaju biti numerirane, počevši s naslovnom. Broj stranice treba otipkati u donjem desnom kutu. Sve osobe navedene kao autori rada moraju ispunjavati sljedeće uvjete: a) da su značajno pridonijele planiranju i izradi rada ili analizi i interpretaciji rezultata, i b) da su sudjelovale u pisanju i ispravljanju rada te da se slažu s krajnjom inačicom teksta. Osobe koje su samo sudjelovale u prikupljanju podataka ili su nadređene istraživačima, ali nisu aktivno sudjelovale u izradi rada ne mogu biti autori. Urednik ima pravo tražiti od autora da objasne doprinos svakog od njih. Redoslijed autora određuju dogovorno autori. Radovi moraju imati ovaj sadržaj:

1.1. Naslovnu stranicu s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima, prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i naziv ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi (kao što je objavljeno u LV). Zatim slijedi adresa autora kojem se Uredнički odbor može obraćati i adresa autora od kojeg će se moći tražiti separati, a koja se kasnije objavljuje u članku. Potom treba navesti poduzeća, organizacije i ustanove koji su na bilo koji način pomogli (novčano, lijekovima, kemikalijama ili opremom) izradu rada. Na dnu stranice trebaju autori predložiti skraćeni naslov članka do 40 slova koji će se kao tekući naslov tiskati na stranicama na kojima će rad biti objavljen.

1.2. Sažetak se prilaže na posebnom papiru, a ne smije biti duži od 150 riječi. Mora sadržavati sve bitne činjenice iznesene u radu: svrhu rada, metodu, bitne rezultate s brojčanim podacima, osnovne zaključke.

1.3. Sažetak na engleskom jeziku piše se također na posebnom papiru. On sadrži i naslov članka na engleskom jeziku. Neprevedene ili loše prevedene sažetke uredništvo će dati na popravak ili prijevod lektoru engleskog jezika na autorov trošak. Mogu se, dakle, slati i neprevedeni sažeci.

1.4. Ključne riječi. Na listu papira koji sadrži hrvatski odnosno engleski sažetak ispod teksta valja napisati 3–10 ključnih riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju rada. U pravilu treba kao ključne riječi rabiti glavne natuknice (MeSH) iz Index Medicusa.

1.5. Uvod je kratak i jasan prikaz biti problema i svrhe istraživanja. Kratko se spominju radovi koji su u izravnoj vezi s problemom što ga prikazuje članak.

1.6. Metode primijenjene u radu prikazuju se kratko, ali dovoljno da se čitatelju omogući ponavljanje opisanog istraživanja. Metode poznate iz literature opisuju se okvirno, a navodi se izvorni literaturni podatak. Lijekovi se navode generičkim imenom. Uređaje kojima se radilo treba navesti, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Korištene statističke metode treba objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj mogao iz originalnih rezultata izračunati navedene vjerojatnosti.

Za pokuse na ljudima treba navesti jesu li provedeni u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine i njezinim izmjenama iz 1983. godine. Također treba navesti je li i koji etički odbor dao pristanak za provođenje pokusa. U radu se ne smiju navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika. Potrebno je navesti kriterije izbora odnosno isključivanja bolesnika iz pokusne skupine, kao i detalje randomizacije. Treba navesti kako je postignuta jednostruka odnosno dvostruka sljepoća pokusa, komplikacije liječenja i broj bolesnika izgubljenih iz praćenja.

U preglednim člancima treba objasniti kako su podaci pronalaženi, birani i sintetizirani. To treba ukratko navesti i u sažetku.

1.7. Rezultate treba jasno i precizno prikazati. Značajnost rezultata potrebno je statistički obraditi. Treba se služiti SI jedinicama.

1.8. Rasprava i zaključci. Svrha rasprave jest tumačenje rezultata i njihova usporedba s postojećim značajnijim spoznajama na tom području iz čega mogu proizaći jasni zaključci.

2. TABLICE I SLIKE

Rad treba popratiti razumnim brojem slika i tablica; treba priložiti samo reprezentativne ilustracije koje dokumentiraju rad.

Naslovi tablica, opisi slika te tekstualni dio tablica i slika moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

2.1. Tablice. Svaka se tablica piše na posebnom listu papira, mora imati svoj redni broj koji je povezuje s tekstom, i naslov. U tablicama valja izbjegavati okomite naslove stupaca. Umjesto njih mogu se upotrijebiti rimske brojke ili velika slova kojima se označava svaki pojedini stupac, a objašnjavaju se legendama na dnu tablice. U tablicama se ne smiju upotrebljavati kratice osim uobičajenih mjernih jedinica. Unutar tablica ne treba rabiti okomite i vodoravne crte.

2.2. Slike. Svaka slika također ima svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu. Opisi slika – legende – tipkaju se na posebnom listu papira, također prema svom rednom broju.

Prilažu se crno-bijele slike na sjajnom papiru. Na poleđini slike treba nalijepiti naljepnicu s brojem slike, imenom prvog autora i oznakom vrha slike. Preporučuje se bitna mjesta na slikama označiti strelicama. Na mikroskopskim fotografijama mora postojati mjerilo. Bolesnici sa slika ne smiju biti prepoznatljivi ili je uz slike potrebno dostaviti pismeni pristanak bolesnika, odnosno roditelja ili skrbnika za malodobnike, za njihovo objavljivanje. Nije dovoljno prekriti oči bolesnika crnom trakom.
Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom ili paus papiru ili otisnuti na računalnom štampaču. U prvom slučaju treba priložiti originale. Ako se crteži izrađuju na računalu, moraju biti otisnuti na laserskom ili tintanom pisaču (Ink-Jet) grafičkim tehnikama visoke rezolucije. Slova i znakovi moraju biti jasni, jednake jačine, proporcija koje će smanjivanjem u tisku dopuštati da svaki podatak ostane dovoljno jasan.
Reprodukcije slika i tablica iz drugih izvora potrebno je popratiti pismenom dozvolom njihova izdavača i autora.

3. POPIS LITERATURE

Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu. (Prva referenca nosi broj 1.) Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur.

Literatura se citira ovako:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11–4.

Zajednički autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977;2:242–4.

Bez autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). Br Med J 1981;283:628.

Suplement časopisa

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85Suppl 2:53–60.

Časopis označen brojem

Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981 Sep;16:24–5.

Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.

Zbornik radova

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. U: White HJ, Smith R, ur. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology; 1974, str. 44–6.

Monografija u seriji

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, i sur. The human alveolar macrophage. U: Harris CC ur. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press; 1980, str. 54–6. (Stoner GD, ur. Methods and respectives in cell biology; vol 1).

Publikacije agencija, društava, itd.

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States – 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics; 1978. DHEW publication no. (PHS) 78–1785. (Vital and health statistics; series 13; no 34).

Disertacija ili magisterij

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (disertacija). Berkeley, California: University of California; 1965, str. 156.

Drugi članci
Novinski članak

Martinović S. Dnevno boluje sto tisuća zaposlenih. Vjesnik 1985 Feb 19; 5 (col. 1).

Članci iz magazina (periodičnih časopisa)

Wallis C. Chlamydia: the silent epidemic. Time 1985 Feb 4; 33.

Časopise treba prikazivati kraticom koju upotrebljava Index Medicus.

4. POPRATNO PISMO

Popratno pismo trebaju potpisati svi autori. U njemu treba navesti (a) je li, gdje i koji dio članka već objavljen ili javno prikazan; (b) financijske i druge interese autora koji bi mogli dovesti do sukoba interesa; (c) izjavu da su svi autori članak pročitali i s njim se složili, da svi ispunjavaju uvjete da budu autori i da svaki od njih vjeruje da je članak rezultat poštenog rada; te (d) navesti ime, adresu i telefonski broj autora koji će preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene i ispravi probne otiske. U pismu treba navesti i mišljenje autora o kojoj se vrsti članka radi.
Prispjele radove Uredнички odbor šalje dvojici recenzenata anonimno. Ako recenzent predlaže izmjene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenta, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke i ispravka teksta.
Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora.
Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod »preuzeto iz Liječničkog vjesnika«.

Smjernice
Guidelines

SMJERNICE ZA GENETIČKO SAVJETOVANJE I TESTIRANJE NA NASLJEDNI RAK DOJKE I JAJNIKA

GUIDELINES FOR GENETIC COUNSELLING AND TESTING FOR HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER

ANA BOROVEČKI, MARIJANA BRAŠ, BORIS BRKLJAČIĆ, NINA CANKI-KLAIN, NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, BLAŽENKA GRAHOVAC, HERMAN HALLER, NATAŠA JOKIĆ BEGIĆ, IVA KIRAC, SONJA LEVANAT, VIŠNJA MATKOVIĆ, PAULA PODOLSKI, ILONA SUŠAC, MARIO ŠEKERIJA, LJILJANA ŠERMAN, MARINA ŠPREM GOLDŠTAJN, RADO ŽIC, TAMARA ŽIGMAN*

Deskriptori: Nasljedni karcinomi dojke i jajnika – dijagnoza, genetika, prevencija i kontrola, psihologija; Geni BRCA 1; Geni BRCA 2; Mutacija – genetika; Genska sklonost bolesti; Genetičko savjetovanje – psihologija; Genetičko testiranje; Pristanak obaviještenog bolesnika; Profilaktički kirurški zahvati – metode; Profilaktička mastektomija – metode; Salpingektomija; Ovarijektomija; Kemoprevencija – metode; Očuvanje plodnosti – metode; Hrvatska – epidemiologija; Smjernice i preporuke

Sažetak. Tijekom posljednjih desetljeća svjedoci smo velikog napretka u izvedivosti i kliničkoj iskoristivosti genetičkog testiranja kod nasljednih karcinoma. Nasljedni karcinomi dojke i jajnika najčešće su posljedica mutacija u genima *BRCA1* i *BRCA2*. Ovim smjernicama obuhvatili smo kriterije za upućivanje pacijenata na genetičko savjetovanje i testiranje; kriterije za upućivanje zdravih pojedinaca na prediktivno testiranje ako nije moguće testiranje oboljelog člana obitelji; postupak genetičkog savjetovanja prije i nakon testiranja; nalaz testiranja, kategorije nalaza i razine rizika; preporuke za daljnje praćenje osoba s povišenim rizikom; kemoprevenciju i profilaktičku kirurgiju kod nositelja/-ica patogenih mutacija gena *BRCA 1* i *BRCA 2*; očuvanje reproduktivne funkcije u žena oboljelih od raka dojke i nositeljica mutacija *BRCA* i pristanak informiranog bolesnika na genetičko testiranje. Smjernice su namijenjene svim specijalistima koji su na bilo koji način uključeni u zbrinjavanje oboljelih od nasljednih karcinoma dojke i jajnika, a sastavila ih je radna skupina prema podacima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine.

Descriptors: Hereditary breast and ovarian syndrome – diagnosis, genetics, prevention and control, psychology; Genes, BRCA 1; Genes, BRCA 2; Mutation – genetics; Genetic predisposition to disease; Genetic counseling – psychology; Genetic testing; Informed consent; Prophylactic surgical procedures – methods; Prophylactic mastectomy – methods; Salpingectomy; Ovariectomy; Chemoprevention – methods; Fertility preservation – methods; Croatia – epidemiology; Practice guidelines as topic

Summary. The last few decades have witnessed a great progress in feasibility and clinical utilization of genetic testing for hereditary cancers. Hereditary breast and ovarian cancers are most often the result of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations. In these guidelines we have covered: the criteria for referral of patients to genetic counselling and testing; the criteria for referral of healthy family members to predictive testing in the event when there is no possibility of testing the patient; the process of genetic counselling before and after testing; test results, their categories and risk levels; recommendations for monitoring of individuals with an increased risk; chemoprevention and prophylactic surgery for carriers of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations; preservation of reproductive function in women with breast cancer and in carriers of *BRCA* mutations; and informed consent for genetic testing. The guidelines are intended for all specialists who are in any way involved in the care of patients with hereditary breast and ovarian cancer, and are compiled by the working group according to the data from the relevant medical literature and from clinical experience of the members of the working group.

Liječ Vjesn 2017;139:107–117

*** Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i terapiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za zaštitu i unapređenje mentalnog zdravlja HLZ-a, Društvo za kliničku genetiku Hrvatske, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a, Hrvatska komora medicinskih biokemičara, Hrvatsko društvo za istraživanje raka, Hrvatsko ginekološko onkološko društvo, Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju HLZ-a, Hrvatsko senološko društvo HLZ-a, Hrvatsko društvo za istraživanje raka, Društvo za kliničku genetiku Hrvatske, Hrvatsko društvo za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za menopauzu HLZ-a, Hrvatsko društvo za estetsku, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju HLZ-a**

Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (prof. dr. sc. Ana Borovečki, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Marijana Braš, dr. med.; doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prim. dr. sc. Paula Podolski, dr. med.; prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava** (prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.; prof. dr. sc. Rado Žic, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Nina Canki-Klain, dr. med.; prof. dr. sc. Ljiljana Šerman, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Blaženka Grahovac, dr. med.; prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.), **Odsjek za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Nataša Jokić Begić, psih.), **Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (dr. sc. Iva Kirac, dr. med.), **Institut Ruđer Bošković** (prof. dr. sc. Sonja Levanat), **Poliklinika Eljuga** (Ilona Sušac, dr. med.), **Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (dr. sc. Mario Šekerija, dr. med.), **Genetsko savjetovalište, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (Tamara Žigman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. N. Dedić Plavetić, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: natalija.dedic-plavetic@zg.t-com.hr

Primljeno 26. srpnja 2016., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

Prošlo je više od 20 godina od otkrića genâ *BRCA*, povezanih s većim rizikom za obolijevanje od karcinoma dojke i jajnika. Testiranje tih gena moguće je u Hrvatskoj već niz godina, no ostaje i dalje pitanje što s tom informacijom. Kako se ponašati prema nositeljima mutacija koji mogu biti zdrave osobe ili su već oboljele od raka dojke i/ili jajnika?

Informacija da u svojoj stanici nosimo gen koji nas svrstava u skupinu osoba visokog rizika sama je po sebi neugodna pogotovo ako ne znamo ništa o mjerama praćenja ili prevencije. Većina zemalja razvijenog svijeta ima razrađene algoritme praćenja takvih pacijenata, a ovim smjernicama nastojali smo da im se pridruži i Hrvatska.

Udruga žena oboljelih i liječenih od raka „Sve za nju“ uz potporu Ministarstva zdravstva i Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (potpora dobivena na sastancima u MZ-u i HZZO-u) te pod pokroviteljstvom Hrvatske liječničke komore (pokroviteljstvo dobiveno e-poštom) formirala je i koordinirala u logističkom smislu radnu skupinu. Upućeno je pozivno pismo različitim stručnim društvima HLZ-a, drugim stručnim društvima, institucijama i ustanovama za imenovanje predstavnika u radnu skupinu za izradu teksta brošure Smjernica i konzultacije. Nakon što su pozvana društva, institucije i ustanove imenovali svoje predstavnike, pozivno je pismo upućeno i nekim stručnjacima pojedincima kako bi radna skupina bila što šira i imala zaista multidisciplinarni karakter. Na simpoziju *Hrvatske smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika* koji je organizirala Udruga zajedno s Društvom za kliničku genetiku Hrvatske 15. travnja 2016. iznesena su brojna stajališta vezana za ključne teme u postupku genetičkog testiranja i savjetovanja.

Svi članovi radne skupine sudjelovali su u izradi brošure Smjernica, radili su bez honorara, a neki od njih autori su ovog članka. Udruga za svoj dio koordinacijskih poslova i izdavanja brošure nije sponzorirana niti na bilo koji način honorirana. Brošuru izdaje Udruga zajedno s Medicinskom nakladom. Popis imenovanih predstavnika stručnih organizacija, institucija i ustanova te pojedinaca imenovanih po pozivu nalazi se u Dodatku 1. na kraju ovog rada.

Nadamo se da će smjernice pomoći specijalistima radiolozima, ginekolozima, plastičnim i rekonstruktivnim kirurzima, onkolozima, psihijatrima, psiholozima, medicinskim genetičarima, odnosno svim profilima stručnjaka koji su na bilo koji način uključeni u zbrinjavanje i oboljelih od nasljednih karcinoma dojke i jajnika i zdravih pojedinaca nositelja mutacija. Osim kriterija za testiranje, u smjernicama smo detaljno naveli što bi sve trebalo uključivati genetičko savjetovanje prije i nakon testiranja, a poseban smo naglasak stavili na psihološke aspekte koji se danas smatraju ravnopravnim dijelom svakoga genetičkog savjetovanja.

Epidemiologija raka dojke i jajnika u Hrvatskoj

Rak dojke najčešće je sijelo raka žena u praktički svim područjima svijeta. U Europi od raka dojke obolijeva gotovo 460.000 žena na godinu (29% novooboljelih žena). Rak jajnika peto je najčešće sijelo raka u žena u Europi, s više od 65.000 novih slučajeva na godinu. Prema podacima Registra za rak pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je u 2013. godini zabilježeno 2557 novooboljelih žena (stopa incidencije 115,3/100.000), a od ove zloćudne bolesti umrle su u 2013. godini 994 žene (stopa mortaliteta 45,1/100.000).[1]

U Hrvatskoj je 2013. godine zabilježeno 430 novooboljelih žena s rakom jajnika (stopa incidencije 19,4/100.000) te 328 smrti (stopa 14,8/100.000), a prema podacima za 2014. godinu, u Hrvatskoj je od raka jajnika umrlo 300 žena (stopa 13,5/100.000).[1] U svim zemljama svijeta incidencija raka dojke bila je u porastu do početka 2000-tih, kada se stabilizirala u zemljama u kojima je u prethodnom razdoblju bilo vrlo učestalo provođenje hormonske nadomjesne terapije. U najrazvijenijim zemljama od kraja 1980-ih bilježi se pad mortaliteta koji se pripisuje učincima probira (*screeninga*) i napretku terapije. Objavljeni znanstveni radovi pokazuju da u Hrvatskoj u razdoblju od 1988. do 2008. god. bilježimo porast incidencije od 2,6% na godinu, uz stabilan trend mortaliteta. Pad mortaliteta u navedenom razdoblju u spomenutom istraživanju opažen je samo u dobnim skupinama mlađim od 50 godina. Produljenjem navedenih analiza do 2013. godine vidimo da se u ciljnoj skupini programa probira (dobna skupina od 50 do 69 godina) bilježi pad dobno standardiziranih stopa mortaliteta od 1,1% na godinu.[2] Trendovi dobno standardizirane incidencije raka jajnika u Hrvatskoj su stabilni, dok je mortalitet u blagom porastu (prosječni rast dobno standardizirane stope mortaliteta od 0,5% na godinu u proteklih četvrt stoljeća).[3]

Nasljedni rak dojke i jajnika

Od ukupnog broja oboljelih od raka dojke i jajnika na nasljedni rak otpada samo 10 – 15% svih slučajeva raka dojke i jajnika.[2] Rak dojke s genetičkog je aspekta vrlo heterogen, no nesumnjivo je da se neke mutacije mogu naslijediti. To se odnosi, u prvome redu, na gene supresore tumora, koji mogu funkcionirati i ako je jedan naslijeđeni alel mutiran, no do razvoja će tumora doći tek kada se dogodi mutacija na drugom alelu. Vjerojatnost nastanka tumora veća je u nositelja mutacije u odnosu prema općoj populaciji te je važno poznavati mutacije gena supresora tumora koji su povezani s razvojem nasljednog raka dojke i jajnika.

Već je više od dvadeset godina poznato da se mutacije u dvama genima koji spadaju u skupinu supresora tumora, gena *BRCA1* i *BRCA2* (engl. *breast cancer gene 1*, *breast cancer gene 2*) mogu naslijediti i da osobe s naslijeđenim mutacijama u jednom od tih dvaju gena imaju veću vjerojatnost za razvoj raka dojke i/ili jajnika tijekom života od onih u općoj populaciji. Prema podacima NCBI-a (update 2013.), ta vjerojatnost iznosi za rak dojke oko 50% do 50. godine te više od 80% do 70. godine života, a za rak jajnika 25 – 50%.

Valja napomenuti da nisu svi slučajevi nasljednog raka dojke vezani uz mutacije u tim genima. Prema brojnim studijama, trećina nasljednih slučajeva raka dojke povezuje se s mutacijama u genima *BRCA1* i *BRCA2*. Studije koje su do sada rađene u Hrvatskoj potvrđuju europske statistike. Dakle, svim osobama koje u obitelji imaju više slučajeva raka dojke i/ili jajnika može se preporučiti testiranje na mutacije u tim genima. Iako je incidencija raka dojke u muškaraca oko 100 puta manja nego u žena, muška osoba može naslijediti i prenijeti mutaciju na potomke.

Danas se promjene u genima *BRCA1* i *BRCA2* klasificiraju na patogene (mutacije), normalne varijante (polimorfizme) ili varijante nepoznata značenja.[4] Bitne su značajke mutacija u genima *BRCA1* i *BRCA2* da: mogu nastati na bilo kojem dijelu gena; do sada je dokazano više od tisuću mutacija (više od 1600); iste se mutacije javljaju u relativno malenim frekvencijama; vezane su uz obiteljsko naslijeđe i uz etnički definirane manje populacije. Sve navedeno nalaže složeni dijagnostički pristup i metode koje mogu tehnološki riješiti pretraživanje čitavih gena *BRCA1* i *BRCA2* da bi se dokazale genske mutacije (supstitucije, delecije, insercije).

Suvremene tehnologije analize DNK nude brojne mogućnosti pa danas ne postoji obveza uporabe točno određene metode, nego se ostavlja mogućnost vlastitoga tehnološkog izbora. Međutim, laboratoriji podliježu obvezi akreditacije koja je svojevrsni korektiv izbora tehnologija. Najčešći je pristup kombiniranje nekoliko metoda da bi se uspješno dokazale mutacije u genima *BRCA*.

Mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2* mogu se dokazivati iz periferne krvi kada tražimo mutacije zametnih stanica (*germline* mutacije), odnosno iz parafinskih kocaka tumora jajnika (somatske mutacije) radi liječenja inhibitorima enzima PARP (inhibitori poli ADP riboza polimeraze, engl. *poly ADP ribose polymerase inhibitors*).[5] Uz ostale postupke u traženju mutacija konačna metoda potvrde mutacije jest sekvenciranje DNK prema Sangerovoj metodi (testiranje pojedinačne genske mutacije prisutne u obitelji i potvrda nalaza dobivenog drugom tehnologijom) te sekvenciranje DNK druge i treće generacije – masivno paralelno sekvenciranje ili NGS (engl. *next generation sequencing*).[6] Ono omogućava istodobno sekvenciranje velikog broja uzoraka istodobnim umnažanjem eksonskih i intronskih dijelova DNK, izradom biblioteke DNK te rezultatima koji se u konačnici obrađuju bioinformatičkim softverom i uspoređuju sa sekvencijama iz baza podataka *BRCA1/2*.[7] U ovom koraku nužna je dobra suradnja biologa, genetičara i bioinformatičara u interpretaciji rezultata. Pri dokazivanju velikih genskih preuredbi u genima *BRCA* (delecije ili insercije unutar gena *BRCA*) koristimo se kromosomskim mikročipovima, metodom MLPA (engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) ili metodom fluorescentnoga multiplog PCR-a. Metoda MLPA je zbog jednostavnije izvedbe i dostupnosti šire prihvaćena jednostavno zato što je potpuno komercijalna, nema mogućnosti kreiranja odgovarajućih uvjeta, kao u metodi multiplog PCR-a.

Kriteriji za upućivanje u genetičko savjetovalište

Ovaj dio kliničkih smjernica definira indikacije za upućivanje u genetičko savjetovalište. Prema navedenim indikacijama, liječnici primarne zdravstvene zaštite i liječnici koji se bave bolestima dojke i jajnika uputit će osobu u genetičko savjetovalište. Dvije su skupine u kojima ćemo izdvojiti pojedince koje ćemo uputiti u genetičko savjetovalište, a potom eventualno i genetički testirati:

1. oboljele osobe,
2. zdrave osobe.

Osobe koje *su oboljele od raka dojke*, a zadovoljavaju *barem jedan* od ovih kriterija:

- osoba je oboljela od raka dojke prije 50. godine života
- „trostruko negativni“ rak dojke (ER-, PR-, HER2-) prije 60. godine života
- bilateralni ili multicentrični rak dojke.

  Ako osoba ima:
  - barem jednu blisku rođakinju koja je oboljela od raka dojke prije 50. godine života
  - barem jednu blisku rođakinju koja je oboljela od raka jajnika (ovo se odnosi i na primarni peritonealni karcinom i na karcinom jajovoda)
  - dva ili više bliska rođaka oboljela od raka dojke i/ili gušterače u bilo kojoj dobi
  - pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr. aškenaski Židovi) i bez pozitivne obiteljske anamneze
- ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri od ovdje navedenoga: rak gušterače, rak prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumore mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca
- ako su bolesnici muškog spola
- ako u obitelji postoji osoba koja je nositelj mutacije gena za nasljedni rak dojke i jajnika.

Žene koje *imaju ili su imale invazivni rak jajnika*/jajovoda/peritoneuma.

Zdrave osobe koje zadovoljavaju *barem jedan* od ovih kriterija:

- osoba u obitelji ima rođaka koji je nositelj mutacije gena za nasljedni rak dojke i jajnika
- ako ima barem dvije bliske rođakinje s rakom dojke
- ako ima barem jednu blisku rođakinju s rakom jajnika
- ako ima barem jednu blisku rođakinju s rakom dojke koja je oboljela prije 45. godine života
- ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem troje od ovdje navedenoga: rak gušterače, rak prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumore mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca
- ako u obitelji ima osobu koja je oboljela od raka dojke, a muškog je spola.

Ako je ispunjen jedan ili više od gore navedenih kriterija, potrebno je učiniti personaliziranu procjenu ispitanikova rizika, genetičko savjetovanje te potom provjeriti ispunjava li osoba kriterije za genetičko testiranje (razina dokaza IV). Testiranje zdravog pojedinca radi se samo onda kada nam nije dostupan prikladan oboljeli bliski rođak.[8,9]

Postupak genetičkog savjetovanja

Genetičko je savjetovanje komunikacijski proces koji se bavi genskim poremećajima ili rizikom od pojave takvih poremećaja u obitelji. Proces genetičkog savjetovanja podrazumijeva nastojanje adekvatno educirane osobe da pomogne jednoj ili više osoba u obitelji da:

- razumije medicinske činjenice o genskom poremećaju
- razumije kako genski čimbenici utječu na pojavnost bolesti u obitelji
- razumije mogućnosti djelovanja s obzirom na specifični rizik od pojave genskog poremećaja
- odabere i provede za sebe najprikladniji način djelovanja s obzirom na osobni rizik od pojave genskog poremećaja
- razumije i prihvati ponuđenu informaciju radi promocije zdravlja, smanjenja psihološkog stresa i unapređenja brige za sebe
- se na najbolji mogući način prilagodi pojavi genskog poremećaja s obzirom na osobni rizik[10] (razina dokaza IV).

Genetičko savjetovalište vodi liječnik s adekvatnim poznavanjem genetike, na raspolaganju ima educiranu medicinsku sestru, a prema potrebi se osobi omogućuje konzultacija s kliničkim psihologom, psihijatrom, psihoterapeutom, kirurgom, ginekologom, onkologom ili specijalistom humane reprodukcije.

Genetički savjetnik vodi računa o psihološkom stanju i emocionalnoj reakciji osobe koja treba razumjeti priopćenje kako bi mogla donijeti odluku koja je najbolja za nju[11] (razina dokaza IV).

Genetičko savjetovanje mora biti dobrovoljno, odnosno osoba ima pravo ostati neinformirana. Testiranje bez genetičkog savjetovanja može imati dalekosežne posljedice, jer

je njegova osnovna zadaća da donese dobrobit i umanji, ili posve ukloni, moguće štetne posljedice rezultata genetičkog testiranja[12,13] (razina dokaza IV).

Prema Europskoj konvenciji o ljudskim pravima i biomedicini, donesenoj 4. travnja 1997. godine u Oviedu, genetičkom testiranju mora prethoditi primjereno genetičko savjetovanje, što je 2003. godine ratificirala i Hrvatska.

Genetičko savjetovanje prije genetičkog testiranja

Prvim razgovorom i pregledom u genetičkom savjetovalištu prikupljaju se informacije važne za medicinski problem zbog kojeg je osoba došla na konzultaciju. Uzima se detaljna obiteljska i osobna anamneza (uključujući psihičke poremećaje), sastavlja obiteljsko stablo, obavlja ciljani klinički pregled te se osoba informira o prirodi bolesti, mogućnostima prevencije, rane dijagnoze i liječenja, načinu nasljeđivanja, riziku od pojave bolesti u osobe koja se podvrgava savjetovanju, pouzdanosti i ograničenjima genetičkog testa koji se razmatra, mogućim psihološkim implikacijama te drugim mogućim posljedicama za osobu koja dobiva savjet, odnosno za članove obitelji te osobe. Naglašava se privatnost i povjerljivost podataka, a savjetovanje se obavlja prema načelu nedirektivnosti.

Osobi koja to želi i/ili kojoj to preporuči genetički savjetnik treba omogućiti *psihološko savjetovanje*. Proces tog savjetovanja treba biti potpuno individualiziran jer istraživanja sustavno pokazuju kako je emocionalno stanje prije testiranja važniji prediktor psihičke reakcije od samih rezultata testiranja. Osim toga važno je utvrditi i radne modele koje osoba ima o bolesti, riziku od obolijevanja, medicinskim zahvatima kojima se poslije želi izložiti te ostalim relevantnim čimbenicima. Ove osobine znatnije utječu na interpretaciju rezultata testiranja od objektivnog rezultata. Također je važno, prema želji osobe, u savjetovanje uključiti i članove obitelji i/ili bliske osobe koje pružaju prirodnu socijalnu potporu[14,15] (razina dokaza III).

Temeljem dobivenih informacija nužno je postići slobodan pristanak informiranog pojedinca u pisanom obliku za određenu pretragu.

Genetičko savjetovanje poslije genetičkog testiranja

Genetičko savjetovanje poslije genetičkog testiranja potrebno je i u slučaju pozitivnog, negativnog ili neinformativnog rezultata testa. Prigodom priopćavanja rezultata potrebno je djelomice ponoviti objašnjenja koja su prethodila uzimanju uzorka. Informaciju o rezultatima testiranja treba pružiti na jasan način, vodeći računa o mogućim emocionalnim reakcijama. Nakon priopćavanja rezultata genetičkog testiranja najvažnije je procijeniti na koji je način osoba interpretirala rezultat testiranja, jer daljnje psihološke reakcije i ponašanja ovise primarno o percipiranoj, a ne o dobivenoj informaciji. Stoga genetički savjetnik treba provjeriti kako je osoba shvatila informaciju i u slučaju krive interpretacije treba suosjećajno, ali jasno upozoriti osobu na krive zaključke te joj ponuditi dodatne informacije[16,17] (razina dokaza III).

Procjenjuje se potreba eventualnoga genetičkog savjetovanja i/ili genetičkog testiranja članova obitelji. Ispitaniku se nalaz priopćava usmeno, a uručuje pisani sažetak rezultata analize koji uključuje pisani program praćenja i liječenja ispitanika i/ili članova obitelji. U genetičkom savjetovalištu omogućuje se kontakt s drugim specijalistima uključenim u proces praćenja i liječenja.

Ovisno o procjeni razumijevanja dobivenih informacija te psihološkoj reakciji procjenjuje se potreba za nastavkom genetičkih konzultacija, odnosno za psihološkim savjetovanjem[10,12,18] (razina dokaza IV).

Kriteriji za genetičko testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika

Nakon postupka genetičkog savjetovanja i procjene individualnog rizika pristupa se genetičkom testiranju. Ako u obitelji nije otprije poznata patogena mutacija, na genetičko testiranje uvijek treba uputiti najprije onog člana obitelji u kojeg postoji najveća vjerojatnost pozitivnog rezultata testa. Ako otprije imamo poznatu patogenu mutaciju u člana obitelji, rizični se rođaci testiraju na nositeljstvo te specifične mutacije. Testiranje zdravog pojedinca radi se samo onda

Tablica 1. *Indikacije za upućivanje na genetičko testiranje osoba oboljelih od raka dojke i/ili jajnika*

Table 1. *Criteria for genetic testing of affected individuals with breast and/or ovarian cancer*

1. OBOLJELI OD RAKA DOJKE koji ispunjavaju jedan od ovih kriterija / AFFECTED INDIVIDUALS WITH BREAST CANCER fullfilling at least one of the following criteria
   a) imaju rođaka u obitelji koji je nositelj mutacije BRCA1 ili BRCA2 / BRCA 1 or BRCA2 mutation carrier in the family
   b) muškarci oboljeli od raka dojke / male breast cancer
   c) dijagnoza trostruko negativnog raka dojke prije 60. godine / triple negative breast cancer before the age of 60
   d) dijagnoza raka dojke prije 45. godine / breast cancer before the age of 45
   e) dijagnoza raka dojke prije 50. godine uz još jedan od ovih kriterija: / breast cancer before the age of 50 with at least one of the following criteria:
      1. još jedan dodatni primarni rak dojke (npr., bilateralni tumori, dva ili više sinkronih ili metakronih ipsilateralnih tumora) / one additional primary breast cancer (bilateral, two or more synchronous or metachronous ipsilateral tumours)
      2. jedan ili više bliskih rođaka s rakom dojke u bilo kojoj dobi / one or more close relatives with breast cancer at any age
      3. jedan ili više bliskih rođaka s rakom gušterače / one or more close relatives with pancreatic cancer
      4. jedan ili više bliskih rođaka s rakom prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7) / one or more close relatives with prostate cancer (Gleason score 7 or more)
      5. nepoznata ili nepotpuna obiteljska anamneza / unknown or incomplete family history
   f) dijagnoza raka dojke u bilo kojoj dobi uz još jedan od ovih kriterija: / breast cancer at any age with at least one of the following criteria:
      1. jedan ili više bliskih rođaka s rakom dojke dijagnosticiranim prije 50. godine / one or more close relatives with breast cancer before the age of 50
      2. dva ili više bliskih rođaka s rakom dojke u bilo kojoj dobi / two or more close relatives with breast cancer at any age
      3. jedan ili više bliskih rođaka s invazivnim rakom jajnika/jajovoda/primarnim peritonealnim karcinomom / one or more close relatives with invasive ovarian/Fallopian tube/peritoneal carcinoma
      4. dva ili više bliskih rođaka s rakom gušterače i/ili rakom prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7) u bilo kojoj dobi / two or more close relatives with pancreatic cancer and/or aggressive prostate cancer (Gleason score 7 or more)
      5. ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem troje od ovoga: rak gušterače, rak prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumor mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefalija, polipi u probavnom sustavu, difuzni rak želuca / personal or family history of at least three of the following criteria: pancreatic cancer, aggressive prostate cancer, sarcoma, suprarenal gland cancer, brain cancer, uterine cancer, thyroid cancer, renal cancer, skin changes and/or macrocephaly, gastrointestinal tract polyps, diffuse gastric cancer
      6. bliski muški rođak s rakom dojke / close relative with male breast cancer
      7. pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr., aškenaski Židovi) / origin from ethnic groups with high rates of BRCA mutations (Ashkenazi Jews)
2. OBOLJELI OD INVAZIVNOG RAKA JAJNIKA/JAJOVODA/PERITONEALNOG KARCINOMA / AFFECTED INDIVIDUALS WITH INVASIVE OVARIAN/FALLOPIAN TUBE/PERITONEAL CARCINOMA

Tablica 2. *Indikacije za upućivanje na genetičko testiranje zdravih pojedinaca*
Table 2. *Criteria for genetic testing of healthy individuals*

A. zdrave osobe uz dokazanu mutaciju BRCA1 ili BRCA2 u obitelji / healthy individuals with BRCA 1 or BRCA2 mutation carrier in family;
B. zdravi članovi obitelji uz zadovoljen barem jedan od ovih kriterija: / healthy individuals with at least one of the following criteria
1. u obitelji ima barem dvije krvne rođakinje s rakom dojke / at least two close relatives with breast cancer
2. u obitelji ima barem jednu krvnu rođakinju s invazivnim rakom jajnika / at least one close relative with invasive ovarian cancer
3. u obitelji ima barem jednu blisku krvnu rođakinju s rakom dojke koja je oboljela prije 45. godine / at least one close relative with breast cancer before the age of 45
4. u obitelji ima bliskog rođaka oboljelog od raka dojke u bilo kojoj dobi / one close relative with male breast cancer at any age
5. u obitelji ima krvnu rođakinju oboljelu od trostruko negativnog raka dojke u dobi mlađoj od 60 godina / one close relative with triple negative breast cancer before the age of 60
6. u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri navedene vrste raka/bolesti: rak gušterače, rak prostate visokog stupnja malignosti, sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, gliome mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca / personal or family history of at least three of the following criteria: pancreatic cancer, aggressive prostate cancer, sarcoma, suprarenal gland cancer, brain cancer, uterine cancer, thyroid cancer, renal cancer, skin changes and/or macrocephaly, gastrointestinal tract polyps, diffuse gastric cancer

kada nam za testiranje nije dostupan oboljeli bliski rođak. Indikacije za upućivanje na genetičko testiranje oboljelih prikazane su na tablici 1., a za zdrave osobe na tablici 2.[8] (razina dokaza IV).

Osobe koje zadovoljavaju kriterije za genetičko testiranje i koje su se tijekom genetičkog savjetovanja odlučile za testiranje potpisuju nakon informiranja pristanak u kojem su sadržana sva etička načela i pristupaju testiranju. Odluka o testiranju izraz je slobodne volje pojedinca na temelju dobivenih informacija.

Rezultat testa *usmeno priopćuje* savjetnik u genetičkom savjetovalištu koji je ispitanika uputio na testiranje.

Ako se radi o osobi koja nije oboljela i ne zadovoljava kriterije za testiranje, a na temelju osobne i obiteljske anamneze ima povećan rizik od razvoja karcinoma dojke i/ili jajnika, izračunava se osobni rizik prema odabranomu matematičkomu modelu (npr., Gailov model). Ako ju to svrsta u kategoriju intermedijarnog rizika, preporučuje se daljnje praćenje (vrsta i dinamika pretraga s obzirom na dob)[19] (razina dokaza III).

Nalaz testiranja, kategorije nalaza i razine rizika

Rezultat genetičkog testiranja kategorizira se u tri kategorije:

– negativan nalaz, odnosno nije nađena patogena mutacija
– nalaz nejasna kliničkog značenja (neinformativan nalaz), odnosno nađena je mutacija za sada nejasna kliničkog značenja
– pozitivan nalaz, odnosno nađena je jasno pozitivna mutacija.

Nakon prispijeća rezultata genetičkog testiranja reevaluira se rizik za oboljenje od raka dojke i jajnika. Na temelju do sada dobivenih podataka iz osobne i obiteljske anamneze te rezultata genetičkog testiranja proizlaze tri kategorije rizika od oboljenja:

– *visoki rizik* (nositeljice patogenih mutacija *BRCA1/BRCA2*) ili cjeloživotni rizik veći od 20%
– *srednji (intermedijarni) rizik* (cjeloživotni rizik za oboljenje od raka dojke 12 – 20%)
– *niski rizik* (rizik za oboljenje od raka dojke je 12%, odnosno kao u općoj populaciji).

Na temelju stratifikacije rizika izdaju se pisane upute o vrsti i dinamici preventivnih pregleda.

Definiraju se članovi obitelji s rizikom da nose istovjetnu mutaciju te se, prema načelu dobrovoljnosti, pristupa postupku genetičkog savjetovanja članova obitelji[8,9,13,20–22] (razina dokaza IV).

Preporuke o daljnjem praćenju osoba s povišenim rizikom

Preporuke o daljnjem praćenju osoba koje ispunjavaju kriterije za genetičko testiranje, ali koje mu ne žele pristupiti te za žene s negativnim i neinformativnim nalazom genetičkog testiranja

Preporuke za preventivne preglede donose se u skladu s kategorijom rizika, a one su:

I. VISOKI RIZIK (RR > 4,0, petogodišnji rizik od raka dojke ≥ 1,7% prema Gailovu modelu ili je cjeloživotni rizik od raka dojke ≥ 20% prema modelima baziranima na obiteljskoj anamnezi)

- dva rođaka u prvom obiteljskom koljenu oboljela od raka dojke ili ako je jedan rođak obolio prije 50. g. života ili ima obostrani rak dojke
- ADH (atipična duktalna hiperplazija), ALH (atipična lobularna hiperplazija) u osobnoj anamnezi
- rak dojke u osobnoj anamnezi
- ionizirajuće zračenje prsnog koša u dobi od 10 do 30 godina.

II. SREDNJI RIZIK (RR 2,0 – 4,0)

- jedan krvni rođak prvog reda s rakom dojke
- nulipara
- prvi porođaj nakon 35. g. života
- izloženost sustavnom ionizirajućem zračenju u dječjoj dobi.

Preporuke preventivnih pregleda za ove dvije skupine rizika:

- samopregled jedanput na mjesec (ako osoba ima menstruacije, pregled treba obavljati nakon menstrualnog krvarenja)
- fizikalni i ultrazvučni pregled dojki svakih 6 mj.
- prva mamografija između 30. i 40. godine, odnosno 10 godina ranije nego je najmlađi krvni rođak obolio od raka dojke, ali ne prije 30. godine života
- kontrolna mamografija jedanput na godinu ili dvije
- razmotriti MR dojki jedanput na godinu od 25. godine života
- preventivni pregledi određivanjem tumorskog markera CA-125 iz krvi i transvaginalni ultrazvuk koje treba započeti u dobi od 30 godina ili 10 godina prije nastupa raka jajnika u najmlađeg rođaka.[23]

Preporuke za praćenje nositelja/-ica patogenih mutacija gena BRCA1 i BRCA2

- samopregled jedanput na mjesec od 18. g. života
- fizikalni (razina dokaza IV) i ultrazvučni pregled dojki od 25. g. svakih 6 mj. (razina dokaza III)
- bazična mamografija 10 godina prije obolijevanja krvnog rođaka od raka dojke, najkasnije s 40 godina

- MR dojki jedanput na godinu od 25. godine života (razina dokaza II A)
- transvaginalni ultrazvuk s kolordoplerskim pregledom počevši od 30. godine života (razina dokaza IV)
- razmotriti mogućnost određivanja CA-125 svakih 6 mjeseci (razina dokaza IV)
- razmotriti mogućnosti profilaktičke kirurgije i kemoprevencije.[24]

Kemoprevencija i profilaktička kirurgija kod nositelja/-ica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2*

Kemoprevencija raka dojke

Rizik od razvoja raka dojke u općoj populaciji te populaciji s povećanim rizikom može se modificirati brojnim vanjskim čimbenicima: redukcijom težine, tjelovježbom, hormonskim i reproduktivnim čimbenicima kao što su paritet, dob prve trudnoće i dojenje. Kako mnogi čimbenici rizika koreliraju s izloženošću estrogenima, to je dovelo do farmakološkog pristupa u pokušaju moduliranja rizika od obolijevanja. Upotrebljavani su ovi lijekovi: tamoksifen za premenopauzalne i postmenopauzalne žene iznad 35 godina te raloksifen i aromatazni inhibitori (egzemestan, letrozol) za postmenopauzalne bolesnice. U ovoj indikaciji FDA nije odobrio aromatazne inhibitore.[8]

U populaciji nositeljica/a mutacije *BRCA1* ili *BRCA2* podaci o utjecaju ovih lijekova na rizik od raka dojke su kontroverzni. Učinak tamoksifena kod primarne prevencije raka dojke u zdravih nositeljica/a mutacija *BRCA1* i *BRCA2* nije sasvim jasan.[25] Kod zdravih nositeljica/a mutacije *BRCA1* ili *BRCA2* nije se potvrdio povoljan učinak primjene tamoksifena na rizik od razvoja primarnog raka dojke[26] (razina dokaza III). Tek će u budućnosti dobro dizajnirane studije primarne prevencije moći odgovoriti na ovo pitanje. Glavno je ograničenje navedenih studija malen broj uključenih bolesnica.[27]

U sekundarnoj prevenciji kontralateralnog raka dojke u nositeljica mutacije *BRCA1* i *BRCA2* već liječenih zbog raka dojke adjuvantno primijenjen tamoksifen snižava rizik od kontralateralnog raka dojke[28,29] (razina dokaza III).

Rizik od raka dojke povezan s mutacijom *BRCA* može se modificirati i drugim egzogenim čimbenicima, hormonskim i reproduktivnim: brojem trudnoća, dobi prve trudnoće, dojenjem. Čini se da paritet, kao i kod opće populacije, nosi smanjenje rizika od raka dojke u žena s mutacijom gena *BRCA1* ili *BRCA2*[30] (razina dokaza III).

Profilaktička kirurgija dojke

U nositeljica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* vrlo često bit će potreban kirurški zahvat u obliku liječenja raka dojke koji se već pojavio ili pak preventivne obostrane mastektomije ako se žena na takav zahvat odluči. S obzirom na to da je kumulativni rizik od nastanka karcinoma dojke u žena s mutacijom *BRCA1* i *BRCA2* od 45 do 65%, a profilaktička mastektomija taj rizik smanjuje i za 90%, ona je najbolji oblik profilakse u žena s patološkim mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2*[31–34] (razina dokaza III).

Kod žena s patološkim mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2* i pojavom karcinoma u jednoj dojci rizik od nastanka drugog karcinoma u istoj (u slučaju poštedne operacije dojke) ili kontralateralnoj dojci znatno je povišen, stoga je profilaktička mastektomija kontralateralne dojke u tih žena također opravdana[35,36] (razina dokaza III).

U žena bez patološke mutacije gena *BRCA1* i *BRCA2* indikacija za profilaktičku mastektomiju kontralateralne dojke nije toliko jasna, no postoje indicije da je kod pojedinih genotipova karcinoma koji su češći u bolesnica s recidivima također opravdana.[37]

Primjena profilaktičke kirurgije dojke, odabir metoda i odluka o rekonstrukciji podrazumijevaju individualni pristup svakoj bolesnici. Mogućnosti su:

- obostrana profilaktička mastektomija s poštedom kože (*skin sparing mastectomy* – SSM) i mastektomija s poštedom kože i bradavice (*skin and nipple sparing mastectomy* – SNSM) te rekonstrukcija[38–40] (razina dokaza III)
- obostrana jednostavna (*simplex*) profilaktička mastektomija kod zdravih žena s pozitivnim nalazom (jedino kad to bolesnica izričito traži nakon što je upoznata sa svim mogućnostima rekonstrukcije) (razina dokaza III)
- profilaktička mastektomija (*mastectomia simplex*, SSM ili SNSM) druge (zdrave) dojke kod oboljelih žena i rekonstrukcija
- profilaktička mastektomija kod žena s visokim rizikom koje ispunjavaju uvjete, ali nisu prihvatile testiranje ili je nalaz neinformativan
- profilaktička salpingektomija ili salpingoooforektomija utječe na smanjenje rizika od pojave karcinoma dojke, no njezina efikasnost nije jasna s obzirom na kontradiktorne ishode objavljene u literaturi. Protektivna vrijednost ovih operacija prevencije karcinoma jajnika kod bolesnica s patološkim mutacijama *BRCA1/2* dokazana je.[41–43]

Tip i način rekonstrukcije dojke dogovara se individualno i prilagođava svakoj bolesnici.[44,45]

Kemoprevencija raka jajnika

U svjetlu novih znanstvenih spoznaja rak jajnika je sjedinjen s rakom jajovoda i potrbušnice tako da čine nedjeljivu cjelinu i u svojem razvoju i u kliničkim i terapijskim smjernicama.

Od metoda kojima danas raspolažemo radi smanjivanja rizika od nastanka raka jajnika na prvome su mjestu oralni hormonski kontraceptivi. Njihova dulja uporaba jasno smanjuje pojavnost raka jajnika i u općoj populaciji žena i kod nositeljica mutacija gena *BRCA1/2*[46,47] (razina dokaza II A).

Upotreba oralnih kontraceptiva, prema sadašnjim saznanjima, nema jasno definiranu ulogu u nastanku raka dojke u žena nositeljica mutacije *BRCA1/2*. Naime, dok jedni autori ne nalaze povećani rizik od nastanka, drugi nalaze povećani rizik od nastanka malignoma dojke u skupini bolesnica koje su provodile oralnu kontracepciju dulje od 7 godina.[48] S obzirom na to da su podaci o provedbi oralne hormonske kontracepcije u nositeljica mutacija *BRCA1/2* heterogeni i neizjednačeni, nema jednoznačnog zaključka o utjecaju oralne hormonske kontracepcije u nastanku raka dojke u ovoj populaciji.[46]

Profilaktička kirurgija jajnika/jajovoda

Preventivna obostrana adneksektomija (obostrana salpingoooforektomija) preporučuje se u žena nositeljica genetičkog rizika u dobi između 35. i 40. godine (razina dokaza I A). Mora se naglasiti da ovaj kirurški zahvat nije povezan sa smanjenjem rizika od nastanka raka peritoneuma.[49,50]

Noviji kirurški pristup, a u svjetlu nedavnih spoznaja o nastanku raka jajnika tipa 2, uključuje preventivnu salpingektomiju. Ovaj se zahvat preporučuje svim ženama s povećanim rizikom od nastanka nasljednog raka između 35. i 40. godine, odnosno nakon završetka reprodukcije. Obostrana salpingektomija može biti i intervalna, tj. prije bilateralne

PRISTANAK OBAVIJEŠTENOG PACIJENTA ILI
INFORMIRANI PRISTANAK

IME USTANOVE U KOJOJ
SE PROVODI GENETSKO
SAVJETOVANJE I TESTIRANJE

U Zagrebu, (DATUM).

INFORMIRANI PRISTANAK ZA GENETSKO TESTIRANJE NA NASLJEDNU SKLONOST RAKU DOJKE I JAJNIKA

Poštovani,

Tijekom savjetovanja u genetskom savjetovalištu, Vaš Vas je liječnik tijekom razgovora na osnovu Vaše osobne i obiteljske anamneze uputio u mogućnost genetskog testiranja za nasljednu sklonost raku dojke i jajnika.

Što znamo o naslijeđenoj genetskoj sklonosti raku dojke i jajnika?
Rak je multifaktorijalna bolest što znači da na njegov razvoj utječe više gena i čimbenika okoline. Otprilike 10% ukupnih malignih tumora su nasljedni što znači da je jedan od dva gena koja imamo u našim stanicama za isto svojstvo, mutiran. Mutirani gen ne obavlja svoju funkciju zaštite stanice. Ipak dok je drugi gen dobiven od drugog roditelja zdrav, stanica normalno funkcionira. U slučaju da stanica izgubi funkciju i ovog drugog zdravog gena, ona gubi nadzor nad svojom kontrolom i stvaraju se preduvjeti koji mogu dovesti do razvoja maligne bolesti. Ovdje je važno istaknuti da se geni bilo mutirani bilo zdravi mogu podjednako naslijediti od oba roditelja.

Koja je svrha genetskog testiranja?
Genetskim testiranjem otkriva se jeste li nositelji mutiranog gena u svojoj stanici ili niste. Ako ste nositelji, tada je rizik za nastanak tumora dojke/jajnika kod Vas viši nego u ostatku populacije. No, to niti u kojem slučaju ne znači da ćete Vi zaista oboljeti od karcinoma dojke ili jajnika. Također, ako je nalaz negativan, to znači da je Vaš rizik oboljenja od nasljednog karcinoma jednak ostatku populacije, a ne znači da ne možete oboljeti od maligne bolesti.
Odluka o tome pristajete li na genetsko testiranje ili ne, je isključivo Vaša, a donosite ju nakon genetskog savjetovanja tijekom kojeg ste bili upoznati sa svim informacijama vezanim uz vašu bolest. Vaše odbijanje neće narušiti odnos s Vašim liječnikom ili drugim liječnicima u (NAVESTI IME USTANOVE), niti će utjecati na kvalitetu Vašeg liječenja. Ukoliko rezultat testiranja pokaže da ste nositelji mutacije (npr. BRCA 1/2), dobivate poseban program praćenja i ranog otkrivanja raka dojke/jajnika utvrđen smjernicama koje je donijelo Ministarstvo zdravlja RH. Napominjemo, radi se o isključivo Vašoj odluci te ako se ne odlučite na testiranje, a prema procjeni genetskog savjetnika ulazite u visokorizičnu skupinu, možete prolaziti isti program praćenja kao i da ste se testirali tj. kao da imate mutaciju.

Koja su ograničenja genetskog testiranja?
Tumačenje rezultata temelji se na t renutnom razumijevanju ljudskog genoma te sadašnjem razumijevanju zdravlja i bolesti. Neke varijante DNA molekule je teško otkriti trenutno poznatim metodama analize. Test može otkriti varijante neizvjesnog kliničkog značaja. Uložit ćemo poseban napor kako bi smanjili broj ovakvih rezultata. No, ponekad rezultati mogu biti nejasni i može biti potrebno ispitivanje ostalih članova obitelji. U tom slučaju zahtijevat ćemo Vaše odobrenje i suglasnost članova obitelji.

Što ako se tijekom testiranja slučajno otkrije neka druga mutacija?

Ponekad koristeći suvremene molekularne metode dijagnostike možemo otkriti neku drugu mutaciju koja nije direktno vezana uz Vašu primarnu bolest. U tom slučaju molimo Vas da razmislite želite li biti obaviješteni o tom nalazu.

Koji test će se raditi i kako će se uzeti uzorak za analizu?
U svrhu genetskog testiranja, izvršit će se venepunkcija i izvaditi 8 ml pune krvi, koja će biti poslana poštom u laboratorij. Nakon genetskog testiranja uzorak krvi će biti pohranjen u banku DNA u laboratoriju koji testira uzorke.
Genetička istraživanja radit će se na (IME USTANOVE U KOJOJ ĆE SE PROVESTI TESTIRANJE). Analiza će se raditi iz uzorka krvi koji će se dopremiti u laboratorij. Iz uzorka će se izolirati genomska DNA, a genetska analiza radit će se na aparatu za sekvenciranje nove generacije (NGS), Illumina NexSeq500, korištenjem panela Illumina TruSightTM te za velike promjene metodom QMP na kapilarnom sekvenceru. Dobiveni rezultati će se verificirati Sangerovom metodom sekvenciranja. Rezultati analize pokazat će promjene u genima *BRCA1 i BRCA2*.

Na koji način ćete biti informirani o rezultatima testiranja?
Neovisno o tome radi li se o pozitivnom ili negativnom nalazu, rezultate testiranja ćete doznati od liječnika koji Vas je uputio na testiranje u procesu genetskog savjetovanja. Ako su rezultati testiranja pozitivni, odnosno ako ste nositelj mutacije, dobit ćete detaljne upute o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka. Rezultate ćete dobiti u usmenom i pismenom obliku.

Kako će se osigurati povjerljivost i zaštita osobnih podataka?
Vaši osobni podaci će se kod prve konzultacije u genetskom savjetovalištu šifrirati (kombinacijom brojki i slova). Uzorak krvi uzet u (IME USTANOVE) će pod istom šifrom doći u laboratorij. Nalaz gentskog testiranja će pod šifrom iz (IME USTANOVE) doći u Genetsko savjetovalište (IME USTANOVE), te će se tumačiti uz uvid u podatke iz Vaše obiteljske i osobne anamneze.
Podaci dobiveni tijekom genetskog savjetovanja biti će premješteni u računalnu bazu podataka (IME USTANOVE). Prema Pravilniku o zaštiti podataka i Pravilniku o pristupu informacijama, imate pravo pristupa svim podacima koji su prikupljeni o Vama, te ukoliko je potrebno zahtijevati ispravke.
Izravan pristup Vašoj medicinskoj dokumentaciji imat će liječnici genetskog savjetovališta (IMENA DOKTORA), te, ovisno o potrebi, liječnici koji će biti uključeni u Vaše daljnje praćenje i liječenje. Svo osoblje koje pristupa Vašoj dokumentaciji mora poštovati povjerljivost.

Na koji način možete odustati od genetskog testiranja?
U bilo kojem trenutku do slanja uzorka u laboratorij gdje će se provesti testiranje, možete odustati od testiranja tako da nazovete dolje navedeni broj koji je stavljen kao kontakt. Vaše odustajanje neće utjecati na Vaš odnos s liječnikom niti će utjecati na kvalitetu Vašeg liječenja. Vaše sudjelovanje je dobrovoljno i možete ga odbiti bez obrazloženja.

Koji su mogući rizici i neugodnosti tijekom genetskog testiranja?
Prilikom uzimanja uzorka možete osjetiti laganu bol i crvenilo.

Hvala što ste pročitali ovu obavijest i razmotrili genetsko testiranje.
Ako trebate dodatne podatke, slobodno se obratite (IME LIJEČNIKA), (IME USTANOVE, ADRESA, TELEFONSKI BROJ).

Potvrđujem da sam pročitala/o informirani pristanak, da mi je sve objašnjeno i da sam sve razumio/la, te pristajem na genetsko testiranje.

IME i PREZIME _____
Datum rođenja _____ POTPIS _____

Ako se tijekom genetskog testiranja otkrije slučajan nalaz koji nije vezan uz primarno genetsko testiranje, **volio bih / ne bih volio** (zaokružite ono što smatrate da Vam je prihvatljivo) biti obaviješten o tom nalazu.

IME i PREZIME _____ POTPIS _____

Rezultat genetskog testiranja želim da mi bude osobno priopćen
IME i PREZIME _____ POTPIS _____

Ne želim da mi se osobno priopći rezultat testiranja, ali se slažem da se on razmotri s mojom obitelji.

Osoba za kontakt: (ili: ime osobe koju treba kontaktirati)…

IME i PREZIME _____ POTPIS _____

Pristajem da se rezultati dobiveni genetskim testiranjem koriste u znanstveno-istraživačke svrhe i publiciranju i stručno-znanstvenoj literaturi, uz čuvanje osobnih podataka sudionika.

IME i PREZIME _____ POTPIS _____

Ne pristajem na genetsko testiranje.

IME i PREZIME _____ POTPIS _____

IME i PREZIME LIJEČNIKA: _____ POTPIS _____

U Zagrebu, dana .....

Ova obavijest je sastavljena u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

Slika 1. *Pristanak obaviještenog bolesnika ili informirani pristanak je postupak tijekom kojeg bolesnik pristaje na medicinski postupak ili ga odbija na temelju informacija o prirodi i potencijalnim rizicima od predloženog postupka*
Figure 1. *Informed consent is a process whereby the patient gives his/her consent or refusal to a medical procedure based on information about the nature and potential risks of the proposed procedure*

Tablica 3. *Postupovnik za prediktivno genetičko savjetovanje i testiranje na temelju ovih Smjernica*
Table 3. *A Procedure for predictive genetic counselling and testing based on these Guidelines*

1. Liječnik u primarnoj zdravstvenoj zaštiti uputit će u genetičko savjetovalište osobu koja ispunjava kriterije za to na njezin zahtjev ili preporuku specijalista. / A primary care physician will refer to genetic counselling center an individual who meets the criteria for referral to genetic counselling at the request of an individual or the recommendation from a specialist.
2. Liječnik u genetičkom savjetovalištu obavit će individualno savjetovanje, procjenu rizika i informiranje te: / A physician at genetic counselling center will perform individual counselling, risk assessment and informing and will:
   a) osobu uputiti na testiranje na temelju slobodno iskazane odluke / refer an individual to testing based on the autonomous expressed decision
   b) osobi koja ne želi testiranje ili ne ispunjava kriterije za nj dat će uputu o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka ovisno o procijenjenom riziku / provide instructions about measures for monitoring and early detection of cancer, depending on the estimated risk, to an individual who does not want to be tested or who does not meet the criteria for testing
   c) osobu kojoj je potrebno psihološko savjetovanje uputit će psihologu/psihoterapeutu i prema potrebi psihijatru te potom u skladu s kriterijima i izraženom slobodnom voljom uputiti na testiranje ili dati uputu o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka / refer to a psychologist/psychotherapist and, as needed, to a psychiatrist an individual requiring psychological counselling and then, in accordance to the criteria and autonomous expressed decision, refer him/her to testing or provide instructions for monitoring and early detection of cancer
   d) dat će upute o praćenju koje uključuju preporuku za redovite preventivne pretrage, a mogu uključivati i preporuku za dodatno savjetovanje s onkologom, kirurgom, ginekologom, stručnjakom za reprodukciju i dr. radi donošenja individualne odluke o preventivnim mjerama / provide instructions about monitoring which includes a recommendation for regular preventive medical tests, and may include a recommendation for further consultation with an oncologist, a surgeon, a gynecologist, a specialist in reproduction and others in order to make a personal decision about preventive measures
3. Osoba koja se upućuje na testiranje dobiva objašnjenje postupka i nakon informiranja potpisuje pristanak, a uzorak za testiranje se pod šifrom šalje u laboratorij na analizu. / An individual referred to testing receives explanation about the procedure and signs an informed consent, and an ID coded sample for testing is sent to a laboratory for analysis
4. Laboratorij će napraviti analizu, a izvješće pod šifrom poslati u genetičko savjetovalište / A laboratory will perform an analysis and an ID coded report will be sent to a genetic counselling center
5. Liječnik u genetičkom savjetovalištu priopćit će osobi i protumačiti nalaz te će: / A physician in genetic counselling center will communicate and interpret the finding to an individual and will:
   a) dati uputu o praćenju i daljim konzultacijama testiranoj osobi / provide instructions to a person being tested about monitoring and further consultations
   b) dati uputu o praćenju u skladu s procjenom rizika rođaku koji je pod rizikom, a koji se osobno javi u genetičko savjetovalište / provide instructions about the monitoring according to risk assessment to a relative who is under risk and who contacts the genetic counselling center in person
   c) rođaku osobe koja je BRCA-pozitivna dat će informaciju na temelju koje može donijeti odluku za genetičko testiranje na poznatu mutaciju / provide a relative of the BRCA-positive individual with information on the basis of which he/she may decide on the genetic testing for a known mutation
   d) osobe koje imaju pozitivan nalaz uputit će na produženo psihološko savjetovanje koje može biti individualno, a može uključivati i članove obitelji / refer the individual with a positive test to an extended psychological counselling, which can be individual and may include family members
   e) osobama s negativnim i neinformativnim nalazom prema potrebi i iskazanoj želji preporučit će psihološko savjetovanje / recommend psychological counselling to those with negative and non-informative test findings, according to the need and expressed desire
6. Liječnik primarne zdravstvene zaštite upućuje osobu na preventivne preglede prema uputama o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka iz genetičkog savjetovališta. / A primary care physician refers an individual to preventive exams according to the genetic counselling center guide on monitoring and early cancer detection measures.

ovariektomije u žena s nasljednim rakom jajnika.[51] Ova se kirurška tehnika može primijeniti i u općoj populaciji za vrijeme drugih kirurških zahvata u ginekologiji – kao tzv. oportunistička salpingektomija, ali u ovome trenutku bez jasnih rezultata učinkovitosti[52] (razina dokaza IV).

Podvezivanje jajovoda (sterilizacija) ima 34%-tni učinak na smanjenje pojavnosti raka jajnika, slično učinku oralne hormonske kontracepcije. Kod nositelja/-ica mutacija *BRCA2* nije dokazana zaštitna uloga.

Očuvanje reproduktivne funkcije u žena oboljelih od raka dojke i nositeljica mutacija *BRCA*

Iz podataka *Registra za rak Republike Hrvatske* proizlazi da je 2013. godine među novooboljelima bilo više od 420 žena mlađih od 50 godina. Procjenjuje se da u toj skupini premenopauzalnih žena ima više od 260 onih koje su kandidatkinje za neku od opcija očuvanja plodnosti.[1,53]

Danas se u svijetu razvija poseban dio medicine pod nazivom onkofertilitet koji se bavi problemima očuvanja plodnosti u onkoloških bolesnika razvojem i primjenom novih, sigurnih i učinkovitih metoda.[54–56] U Hrvatskoj radi očuvanja fertiliteta stoje na raspolaganju metode ovarijske supresije, krioprezervacije oocita i embrija. Izbor metode ovisi o dobi bolesnice, ovarijskoj rezervi, protokolu liječenja, postojanju partnera i vremenu koje nam je ostalo na raspolaganju do početka eventualnog liječenja.

Vrlo je važna procjena reprodukcijskog specijalista kako minimalizirati rizik od raka i povećati reprodukcijske opcije u žena nositeljica mutacija *BRCA*. Imajući na umu da je životni rizik od raka jajnika 16 – 64% te da on raste nakon 35. godine, preporuka je da nositeljica mutacije *BRCA* planira obitelj do 35. godine uz redovite ginekološke preglede. Ako žena želi učiniti adneksektomiju prije 35. godine, tada je preporuka da se učini krioprezervacija zametka ili oocita (razina dokaza IV). Valja napomenuti da nositeljice mutacija *BRCA* mogu imati smanjenu rezervu jajnika zbog akumulirane greške DNK u oocitama te utjecaja na integritet i dužinu telomere, što može dovesti do prijevremene ovarijske insuficijencije i smanjenog odgovora na lijekove za indukciju ovulacije u IVF postupcima[57] (razina dokaza III).

Očuvanje plodnosti u žena liječenih zbog raka dojke ima smisla jedino ako intervencija i potencijalna trudnoća ne utječu na rizik od recidiva ili novoga primarnog raka. Nositeljice mutacija *BRCA* koje su zdrave ili su već oboljele od raka dojke mogu postići trudnoću unatoč lošijoj prognozi, agresivnosti tumora i smanjenoj ovarijskoj rezervi.[58] Rano prepoznavanje potrebe žene za očuvanjem reproduktivne funkcije, savjetovanje i upućivanje žena u specijalizirane centre koji se bave fertilitetom povećava vjerojatnost trudnoće i rađanja zdravog djeteta.

Pisanje izvješća – nalaz i interpretacija

Za tumačenje utvrđene mutacije gena *BRCA* bitno je definirati njezinu ulogu u patogenezi bolesti. Stručnjaci specijalizirani za genetiku raka poznaju mutacije u spektru svakoga gena *BRCA* i trebaju biti upoznati s tehnikama koje se rabe u molekularnogenetičkim analizama. Izvješće treba

sadržavati osnovne podatke o bolesniku, datum primitka uzoraka za analizu, izjavu o koncentraciji i kvaliteti izolirane genomske DNK, izjavu koji su geni testirani i na čiji zahtjev, kao i opseg i granice analitičkih metoda koje se rabe. Također je obvezatno navesti koje su genske sekvencije *BRCA1* i *BRCA2* upotrijebljene kao referentne u obradi dobivenih rezultata. Izvješće trebaju potpisati analitičar i odgovorna osoba u analitičkom laboratoriju.

U slučaju identifikacije mutacija koje nisu uvedene u službene baze u izvješću se navodi da je detektirana mutacija neklasificirana ili neodređenog značenja, budući da ne postoje klinički dokazi o ulozi u patogenezi tumora.

Ako nije utvrđena mutacija, a prema obiteljskoj se anamnezi očekuje, potrebno je obaviti dodatno testiranje drugim metodama koje mogu potvrditi ili redefinirati prethodno testiranje.[6,7]

Pristanak informiranog bolesnika za genetičko testiranje

Pristanak obaviještenog bolesnika postupak je tijekom kojeg on pristaje ili odbija medicinski postupak na temelju informacija dobivenih od zdravstvenog djelatnika o prirodi i potencijalnim rizicima predloženog postupka. Radi se o procesu koji omogućuje bolesniku da slobodno odlučuje na temelju objektivnih informacija koje su mu predstavljene na razumljiv način. Kada govorimo o pristanku informiranog bolesnika za genetičko testiranje, moramo upozoriti na još jedan važan aspekt takvog pristanka jer se ovakav oblik testiranja provodi i kod oboljelih i kod zdravih pripadnika iste obitelji. Zato je važno informaciju o testiranju predočiti tijekom genetičkog savjetovanja kako bi bile zadovoljene obje komponente savjetovanja: informativna i psihološka. Za razliku od pristanka informiranog ispitanika u drugim medicinskim indikacijama gdje pacijent postaje suodlučitelj, u genetičkom savjetovanju polazimo od toga da je bolesnik jedina osoba koja može donijeti konačnu odluku o testiranju. Znači, odluka o testiranju jedino je i samo odluka bolesnika/klijenta. Govorimo o nedirektivnom pristupu koji potpuno podrazumijeva autonomnost bolesnika, tj. on postaje partner u odnosu liječnik-bolesnik. Osim uniformiranih dijelova koje ima svaki pristanak informiranog ispitanika, u slučaju genetičkog testiranja svakako treba:

- točno opisati svaki genetički test koji će se raditi i zbog čega će se raditi, koje tkivo će se uzeti za analizu te koliko se čekaju rezultati testiranja
- raspraviti s bolesnikom/klijentom želi li biti obaviješten o eventualnome slučajnom nalazu koji bi mogao uputiti na teške genske bolesti
- želi li, ako se razviju nove metode otkrivanja mutacija, biti obaviješten o mogućnosti novog testiranja
- smiju li se ostali članovi obitelji koristiti njegovom DNK ako se odluče za genetičko testiranje, a da se pri tome ne traži novi pristanak informiranog ispitanika.[59–61]

Na slici 1. prikazan je standardni pristanak informiranog ispitanika na genetičko testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika.

I na kraju, radi lakšeg snalaženja na tablici 3. sve su naše preporuke vezane uz postupak genetičkog savjetovanja, testiranja i praćenja osoba s nasljednom sklonošću za rak dojke i jajnika sažete u *Postupovnik za prediktivno genetičko savjetovanje i testiranje na temelju ovih Smjernica*.

Pojmovi koji se rabe u dosadašnjem tekstu

Bliski krvni rođaci jesu rođaci prvog, drugog ili trećeg reda s iste strane obitelji.

Rođaci prvog reda jesu roditelji, braća i potomci.

Rođaci drugog reda jesu bake i djedovi, tetke, stričevi, ujaci, nećaci, nećakinje, unučad, polubraća i polusestre.

Rođaci trećeg reda jesu prabake, pradjedovi, braća i sestre baka i djedova te prvi bratići (djeca tetaka, ujaka i stričeva).

Trostruko negativni rak dojke: estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PgR) i HER-2-negativni rak dojke. To je rak dojke čiji rast nije povezan s navedenim čimbenicima rasta.

Gleasonov zbroj – u određivanju gradusa raka prostate patolozi se koriste tzv. Gleasonovim sustavom brojeva koji upućuju na to koliko su tumorske stanice slične normalnim stanicama prostate, odnosno kakva je agresivnost tumora.

Gailov model – u svijetu su razvijeni različiti statistički modeli za izračun rizika od razvoja raka dojke, a jedan od njih je Gailov model. Razvio ga je Mitchell Gail, a prema tom modelu, uzimaju se u obzir različiti faktori rizika kao što su: dob, dob prve menstruacije, dob prvog poroda, povijest raka dojke u obitelji i drugi. Osobito je važno znati da se ovim modelima trebaju služiti samo educirani stručnjaci.

Razine dokaza:

IA. Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
IB. Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
IIA. Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
IIB. Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
III. Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija, poput usporednih studija, korelacijskih studija ili studija parova (engl. *case control study*)
IV. Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje.

Dodatak 1.

Imenovani predstavnici stručnih organizacija, institucija i ustanova:

1. Dr. sc. Sonja Levanat, Hrvatsko društvo za istraživanje raka
2. Prof. dr. sc. Nina Canki-Klain i prof. dr. sc. Liljana Šerman, Društvo za kliničku genetiku Hrvatske
3. Dr. sc. Iva Kirac, doc. dr. sc. Vesna Ramljak, dr. sc. Ivan Milas, dr. Tomislav Orešić, dr. Tamara Žigman, prof. dr. sc. Danko Velemir Vrdoljak, Klinika za tumore KBC Sestre milosrdnice
4. Doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a
5. Prof. dr. sc. Rado Žic, Hrvatsko društvo za estetsku, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju HLZ-a
6. Dr. sc. Mario Šekerija, Hrvatski zavod za javno zdravstvo
7. Doc. dr. sc. Marijana Braš, Hrvatsko društvo za zaštitu i unapređenje mentalnog zdravlja HLZ-a
8. Prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, Hrvatsko ginekološko onkološko društvo HLZ-a
9. Prim. mr. sc. Višnja Matković, Hrvatsko ginekološko onkološko društvo HLZ-a
10. Prof. dr. sc. Blaženka Grahovac, Hrvatska komora medicinskih biokemičara
11. Ivo Drinković i prof. Marija Strnad, Hrvatsko senološko društvo HLZ-a

12. Ljiljana Vukota, Hrvatsko psihološko društvo, Hrvatska psihološka komora
13. Dr. Anamari Premuš, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
14. Dr. Dunja Skoko Poljak, koordinatorica uime Ministarstva zdravlja
15. Dr. Almenka Balenović, Udruga SVE za NJU

Članovi pojedinci po pozivu:

1. Prof. dr. sc. Nataša Jokić Begić, Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Odsjek za psihologiju
2. Prof. dr. sc. Ana Borovečki, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
3. Prof. dr. sc. Herman Haller, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
4. Prof. dr. sc. Boris Brkljačić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
5. Prim. dr. sc. Paula Podolski, KBC Zagreb
6. Ilona Sušac, Poliklinika Eljuga
7. Prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn, KBC Zagreb

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten 38, Zagreb, 2015.
2. *Ferlay J i sur.* GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Dostupno na: http://globocan.iarc.fr. Datum pristupa: 28. 12. 2015.
3. *Kelava I, Tomičić K, Kokić M i sur.* Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988-2008. Croat Med J 2012;53(2):100–8.
4. *Levanat S, Musani V, Levacic Cvok M i sur.* Three novel BRCA1/BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer families in Croatia. Gene 2012;498:169–76.
5. *Hennessy BTJ, Timms KM, Carey MS i sur.* Somatic Mutations in BRCA 1 and BRCA 2 Could Expand the Number of Patients that Benefit from Poly (ADP Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer. J Clin Oncol 2010;28:3570–76.
6. *Ellison G, Huang S, Carr H i sur.* A Reliable Method for the Detection of BRCA 1 and BRCA 2 Mutations in Fixed Tumour Tissue Utilasing Multiplex PCR-Based Targeted Next Generation Sequencing. BMC Clin Pathol 2015;15:5.
7. National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health: BIC: An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base. Dostupno na: http://research.nhgri.nih.gov/bic/. Datum pristupa: 31. 1. 2016.
8. NCCN Guidelines Version 2.2015. Breast Cancer Risk. Datum pristupa: 15. 12. 2015.
9. *Singer CF, Tea MK, Pristauz G i sur.* Clinical Practice Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families. Wien Klin Wochenschr 2015 Dec;127(23–24):981–6.
10. *xxx.* Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. Dostupno na: www.eurogentest.org. Datum pristupa: 31. 1. 2016.
11. *Canki-Klain N.* Praktički aspekti genetskog savjetovanja. Zagreb: COPY SERVIS; 2007.
12. *Barišić I.* Genetsko savjetovanje – stajalište Hrvatskog društva za humanu genetiku Hrvatskoga liječničkog zbora. Pediatr Croat 2010;54: 213–6.
13. *Barišić I.* Postavke Hrvatskog društva za humanu genetiku. U: Čulić V, Pavelić J, Radman M, ur. Genetičko informiranje u praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2016, str. 8–12.
14. *Nordin K, Roshanai A, Bjorvatn C i sur.* Is genetic counseling a stressful event? Acta Oncol 2011;50(7):1089–97.
15. *Bennett P, Wilkinson C, Turner J i sur.* Psychological factors associated with emotional responses to receiving genetic risk information. J Genet Couns 2008;17(3):234–41.
16. *Vos J, Gómez-García E, Oosterwijk JC.* Opening the psychological black box in genetic counseling. The psychological impact of DNA testing is predicted by the counselees' perception, the medical impact by the pathogenic or uninformative BRCA1/2-result. Psychooncology 2012;21(1):29–42.
17. *Vos J, Oosterwijk JC, Gomez-Garcia E.* Exploring the short-term impact of DNA-testing in breast cancer patients: the counselees' perception matters, but the actual BRCA1/2 result does not. Patient Educ Couns 2012;86(2):239–51.
18. *Jokić-Begić N, Arambašić L.* Psihološki čimbenici povezani s genetskim testiranjem. Društvena istraživanja – časopis za opća društvena pitanja 2010;3:355–76.
19. *Gail MH, Brinton LA, Byar DP i sur.* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989;81:1879–86.
20. *Lerner-Ellis J, Khalouei S, Sopik V, Steven AN.* Genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2015;15(11):1315–132.
21. *Amir E, Orit CF, Bostjan SD, Evans G.* Assessing women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models. J Natl Cancer Inst 2010;102:680–91.
22. http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq#link/_110_toc - NCH-High-Penetrance Breast and/or Gynecologic Cancer Susceptibility Genes. Datum pristupa: 31. 1. 2016.
23. *Tim za dojku – KB „Dubrava".* Kliničke smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke. Zagreb, 2013.
24. *Finch AP, Lubinski J, Moller P i sur.* Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014 May;32(15):1547–53.
25. *King MC, Wieand S, Hale K i sur.* Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001;286(18):2251–6.
26. *Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR.* Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2014;106(6):dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
27. *Pauch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C i sur.* Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practise Guidelines for cancer prevention and screening. Ann Oncol 2016;27(Suppl 5):103–10.
28. *Gronwald J, Tung N, Foulkes WD i sur.* Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an update. Int J Cancer 2006;118:2281–84.
29. *Phillips KA, Milne RL, Rookus MA i sur.* Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2013;31(25):3091–99.
30. *Andrieu N, Goldgar D, Easton D i sur.* Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). J Natl Cancer Inst 2006;98:535–44.
31. *Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M, Sánchez-Cantalejo E, Espín J, Sánchez MJ.* Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/2 mutation carrier with a first breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast 2014;23:721–42.
32. *Menes TS, Terry MB, Goldgar D i sur.* Second primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: 10-year cumulative incidence in the Breast Cancer Family Registry. Breast Cancer Res Treat 2015;151 (3):653–60. doi: 10.1007/s10549-015-3419-y. Epub 2015 May 15.
33. *Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT i sur.* Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004;22(6):1055–62.
34. *Valachis A, Nearchou AD, Lind P.* Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2014 Apr;144(3):443–55.
35. *Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM i sur.* Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. Int J Cancer 2015;136:668–77.
36. *Lynn C, Hartmann MD, Daniel JS i sur.* Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999;340:77–84.
37. *Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J.* Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11): CD002748.
38. *Stanec Z, Zic R, Budi S i sur.* Skin and nipple-areola complex sparing mastectomy in breast cancer patients: 15-year experience. Ann Plast Surg 2014;73(5):485–91.
39. *Stanec Z, Zic R, Stanec S, Budi S, Hudson D, Skoll P.* Skin-sparing mastectomy with nipple-areola conservation. Plast Reconstr Surg 2003;111:496–8.
40. *Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, Lambasa S, Petrovecki M, Stanec Z.* Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. Ann Plast Surg 2005;55(3):240–4.
41. *Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C i sur.* Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. J Natl Cancer Inst 2015;107(5). pii: djv033. doi: 10.1093/jnci/djv033.
42. *Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM.* Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in

BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009;101 (2):80–7. doi: 10.1093/jnci/djn442. Epub 2009 Jan 13.
43. *Walker JL, Powell CB, Chen LM i sur.* Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. Cancer 2015;121(13):2108–20.
44. *Milas I, Zore Z, Roth A i sur.* Breast reconstruction. Libri Oncol 2014;42(1–3):29–35.
45. *Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, Stanec Z.* Omega and inverted omega incision: a concept of uniform incision in breast surgery. Ann Plast Surg 2004 Jul;53(1):31–8.
46. *Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O.* Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther 2011;11:1197–207.
47. *Iodice S, Barile M, Rotmensz N i sur.* Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. Eur J Cancer 2010;46:2275–84.
48. *Iatrakis G, Iavazzo C, Zervoudis S i sur.* The role of oral contraception use in the occurrence of breast cancer. A retrospective study of 405 patients. Clin Exp Obstet Gynecol 2011;38(3):225–7.
49. *Oliver Perez MR, Magriñá J, García AT, Jiménez López JS.* Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. Surg Oncol 2015;24(4):335–44.
50. *Marchetti C, De Felice F, Palaia I i sur.* Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. BMC Women's Health 2014;14:150–5.
51. *Chandrasekaran D, Menon U, Evans G i sur.* Risk reducing salpingectomy and delayed oophorectomy in high risk women: views of cancer geneticists, genetic counsellors and gynaecological oncologists in the UK. Fam Cancer 2015;14(4):521–30.
52. *Pölcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C i sur.* Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. Arch Gynecol Obstetr 2015; 292(1):231–4.
53. *Luke B, Brown MB, Missmer SA i sur.* Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer. Hum Reprod 2016;31(1):183–9.
54. *Chirol A, Debled M, Fournier M i sur.* Oncofertility and breast cancer: Where have we come from, where are we going?. Bull Cancer 2015; 102(6):489–96.
55. *Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M.* Fertility preservation in breast cancer patients: the state of art in 2014? Bull Cancer 2015;102(5):443–53.
56. *Lange S, Tait D, Matthews M.* Oncofertility: an emerging discipline in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol Surv 2013;68(8):582–93.
57. *Lee MC, Gray J, Han HS, Plosker S.* Fertility and reproductive considerations in premenopausal patients with breast cancer. Cancer Control 2010;17(3):162–72.
58. *Woodson AH.* Breast cancer, BRCA mutations, and attitudes regarding pregnancy and preimplantation genetic diagnosis. The Oncologist 2014;19:797–804.
59. *Vučemilo L, Babić-Bosanac S, Altarac S, Borovečki A.* Pristanak obaviještenog pacijenta s posebnim osvrtom na Hrvatsku. Liječ Vjesn 2014;136(3-4):104–9.
60. *Roche MI, Berg JS.* Incidental Findings with Genomic Testing: Implications for Genetic Counseling Practice. Curr Genet Med Rep 2015; 3(4):166–76.
61. *Dheensa S, Fenwick A, Lucassen A.*'Is this knowledge mine and nobody else's? I don't feel that.' Patient views about consent, confidentiality and information-sharing in genetic medicine. J Med Ethics 2016; 42(3):174–9.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a u suradnji
s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
i s Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice

pozivaju vas na simpozij povodom Svjetskog dana kralježnice

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE BOLESNIKA S VRATOBOLJOM

koji će se održati u Zagrebu, 17. listopada 2017.
u knjižnici HAZU-a, Strossmayerov trg 14, s početkom u 9 sati

Simpozij se održava pod pokroviteljstvom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti – Razred za medicinske znanosti.

Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se sukladno Pravilniku o trajnom usavršavanju Hrvatske liječničke komore.

Kotizacija: 250 kuna, a za članove Hrvatskoga vertebrološkog društva HLZ-a, koji su podmirili članarinu za 2017. besplatno.

Informacije i prijava: Penta d.o.o. Kontakt osoba: Veronika Jurić
telefon: 01-4628601; mob. 091-2015939
e-mail: veronika.juric@penta-zagreb.hr
www.hvdsimp-2017.com

SMJERNICE ZA RANO PREPOZNAVANJE, DIJAGNOSTIKU I TERAPIJU NEUROGENE OROFARINGEALNE DISFAGIJE

GUIDELINES FOR EARLY DETECTION, DIAGNOSTICS AND THERAPY OF NEUROGENIC OROPHARYNGEAL DYSPHAGIA

ZDRAVKA POLJAKOVIĆ, DINAH VODANOVIĆ, DARIJA VRANEŠIĆ BENDER, DINA LJUBAS KELEČIĆ, KATARINA STARČEVIĆ, ZDRAVKO KOLUNDŽIĆ, MARINA BEDEKOVIĆ ROJE, MIHAEL MIŠIR, SANJA HABUS, ŽELJKO KRZNARIĆ*

Deskriptori: Otežano gutanje – dijagnoza, dijetoterapija, etiologija, liječenje; Gutanje – fiziologija ; Neurološke bolesti – komplikacije; Indeks težine bolesti; Procjena stanja uhranjenosti; Prehrana – metode; Nutritivna potpora – metode; Hrana; Timska skrb o bolesniku; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Smjernice za rano prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju neurogene orofaringealne disfagije nastale su suradnjom kliničara različitih disciplina koji se bave brojnim aspektima skrbi o bolesnicima s neurogenom orofaringealnom disfagijom (NOD). U izradi smjernica sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ-a), Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskoga gastroenterološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara. Smjernice imaju cilj povećati svijest o NOD-u koji se javlja kod akutnih i kroničnih neuroloških bolesti, posebice kod moždanog udara, ekstrapiramidnih bolesti, neuromuskularnih i demijelinizacijskih bolesti te demencija. Nadalje, smjernice donose detaljan opis dijagnostike disfagije te preporučuju osnivanje multidisciplinarnog tima za disfagiju u kojem sudjeluju neurolozi, internisti, logopedi, dijetetičari, farmaceuti i medicinske sestre s posebnim kompetencijama na području NOD-a. Educirani član tima provodi dijagnostiku i rehabilitaciju u skladu s provjerenim alatima, klasifikacijama i kategorizacijama prikazanim u ovim smjernicama kako bi se omogućilo sustavno i izjednačeno postupanje. Smjernice donose i detaljne algoritme uvođenja nutritivne potpore – od primjene hrane promijenjene teksture, pravilne hidracije do artificijalne prehrane (enteralne i parenteralne).

Descriptors: Deglutition disorders – diagnosis, diet therapy, etiology, therapy; Deglutition – physiology; Nervous system diseases – complications; Severity of illness index; Nutrition assessment; Diet – methods; Nutritional support – methods; Food; patient care team; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Guidelines for the early detection, diagnostics and therapy of neurogenic oropharyngeal dysphagia have been made as a result of collaboration of clinicians of different backgrounds who are dealing with patients with neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD). These guidelines have been written by the representatives of the Croatian Society of Clinical Nutrition, Croatian Medical Association, Croatian Neurological Society, Croatian Medical Association, Croatian Society of Gastroenterology and Croatian Society of Nutritionists and Dietitians. The aim of these guidelines is to raise the awareness about NOD that is encountered in acute and chronic neurological diseases, especially in patients with stroke, extrapyramidal diseases, neuromuscular and demyelinisation diseases and dementia. We provide a detailed description of diagnostics of dysphagia, and we recommend the establishment of a multidisciplinary team for dysphagia involving neurologists, internists, speech therapists, dietitians, pharmacists and nurses with special competences for the management of NOD. An educated team member conducts diagnostics and rehabilitation in accordance with the validated tools, classifications and categorizations shown in these guidelines to allow a systematic and consistent treatment. The guidelines also provide detailed algorithms for introducing nutritional support – from the application of modified texture foods, proper hydration to artificial nutrition (enteral and parenteral nutrition).

Liječ Vjesn 2017;139:118–135

Neuroanatomski gledano akt gutanja je složen proces koji integrira centralni i periferni živčani sustav, odnosno sve funkcionalne dijelove: piramidni, ekstrapiramidni, osjetni, više kognitivne funkcije, neuromišićnu spojnicu te autonomni živčani sustav. Gotovo svaka neurološka bolest može dovesti do smetnja gutanja.

Disfagija ili teškoće hranjenja i gutanja kod neuroloških oštećenja i bolesti učestali su simptom te se kao takav precizno definira pojmom neurogena orofaringealna disfagija (u daljnjem tekstu NOD) kako bi se jasno istaknula etiološka podloga teškoća. Anatomski gledano odstupanja mogu biti na razini orofaringealne i ezofagealne funkcije, dok pa-

*** Smjernice Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga neurološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga gastroenterološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara**

Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.; Dina Ljubas Kelečić, mag. pharm.), **Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Zdravka Poljaković, dr. med.; Dinah Vodanović, mag. logoped; Katarina Starčević, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinika za neurologiju, KBC Sestre milosrdnice** (doc. dr. sc. Marina Bedeković Roje, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (Mihael Mišir, dr. med.), **Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Darija Vranešić Bender, dipl. ing. bioteh.), **Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Zdravko Kolundžić, prof. logoped; Dinah Vodanović, mag. logoped), **OŽB Požega, Jedinica za znanstvenoistraživački rad i nastavu** (doc. dr. sc. Zdravko Kolundžić, prof. logoped), **Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice** (mr. sc. Sanja Habus, prof. logoped),

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Zdravka Poljaković, Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: predstojnik.nrl@kbc-zagreb.hr

Primljeno 6. lipnja 2017., prihvaćeno 3. srpnja 2017.

tofiziološki odstupanja mogu biti strukturalna i funkcionalna.[1] Većina autora navodi visoku pojavnost NOD-a kod svih vrsta neuroloških bolesti i oštećenja. Tako Vose i sur.[2] navode 50% akutnih disfagija kod svih moždanih udara, od kojih će 11 – 13% imati simptome disfagije i šest mjeseci nakon udara. Iako se u literaturi, zbog različite metodologije istraživanja, nalaze velike razlike u podacima o učestalosti disfagije,[3] većina njih govori u prilog visokoj pojavnosti i perzistiranju teškoća vezanih za disfagiju. Američka udruga logopeda navodi da je učestalost disfagije 77% u jedinicama intenzivnog liječenja,[4] dok Martino i sur.[5] analizom epidemioloških podataka nalaze varijabilnost pojavnosti disfagije od 18 do 81% samo kod moždanih udara.[6] Clave i sur. navode učestalost disfagije 52 – 82% kod oboljelih od Parkinsonove bolesti,[7] a 84% kod Alzheimerove bolesti.[8] Iz navedenoga se može zaključiti da iako postoji nesuglasje u podacima o učestalosti, redovito svi govore u prilog visokoj pojavnosti i perzistiranju NOD-a.

Zbog specifičnosti dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod NOD-a i kod disfagija uzrokovanih drugim čimbenicima potrebno je znati o kojoj se vrsti disfagije radi. Kod NOD-a se govori samo o neurološkoj etiologiji poput moždanih udara,[5] neurodegenerativnih bolesti, neuromišićnih bolesti,[6] tumorskih procesa, to jest svih patoloških zbivanja neurološkog sustava. Simptomi koji potvrđuju prisutnost NOD-a jesu: aspiracija sadržaja, penetracija sadržaja, kašalj tijekom i nakon gutanja, promjena kvalitete glasa nakon gutanja, curenje bolusa, preuranjeni bolus, rezidue nakon gutanja, smanjena kontrola sadržaja unesenog na usta, vraćanje ili regurgitacija, nenamjerni gubitak tjelesne težine.

U svakodnevnoj praksi kao najjednostavniji prediktor (navješćivač) moguće prisutnosti NOD-a preporučuje se uzeti u obzir primjenu kriterija prema S. K. Daniels i sur. (1997), koji kao visoke prediktore aspiracije navode: disartriju, disfoniju, patološke ili odsutne faringealne reflekse, kašalj poslije akta gutanja i promjene kvalitete glasa; ako ispitanik zadovolji više od dva kriterija, treba biti upućen na daljnju obradu i postupak dijagnostike. Dio autora i patološki skraćeno vrijeme fonacije navodi dobrim prediktorom moguće disfagije. Komplikacije do kojih dolazi zbog NOD-a: visoka pojavnost aspiracijske pneumonije ili pneumonitisa, pothranjenost, dehidracija i psihosocijalne teškoće (odbijanje hrane, izbjegavanje hrane/tekućina, odbojnost prema hrani i sl.) međusobno visoko koreliraju.[1–3,7,9–11]

Ove smjernice nastale su suradnjom kliničara različitih disciplina koji se bave brojnim aspektima skrbi o bolesnicima s disfagijom. Pri njihovu razvoju konzultirani su znanstveni i stručni izvori, poglavito iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library.

Ciljevi i način rada

U Hrvatskoj ne postoje jedinstvene smjernice za prepoznavanje i liječenje neurogene orofaringealne disfagije (NOD-a). Svjesni navedenih činjenica i posljedične nužnosti definiranja smjernica za prepoznavanje i terapijske postupke te prehranu bolesnika s NOD-om u Republici Hrvatskoj, autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatskog društva za kliničku prehranu HLZ-a, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskoga gastroenterološkog društva i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara) organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu prikazujemo.

Smjernice su izrađene da bi upozorile na specifičnosti prepoznavanja i terapije NOD-a. Radna verzija smjernica predstavljena je 15. 6. 2016. u Zagrebu. Konačni je tekst revidiran tijekom lipnja i srpnja 2016., uz uzimanje u obzir primjedaba članova radne skupine pristiglih e-poštom. U završnoj, otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 5. studenoga 2016. godine sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za kliničku prehranu HLZ-a, Hrvatskoga neurološkog društva HLZ-a, Hrvatskoga gastroenterološkog društva, Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara, kao i stručnjaci iz Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Kliničkoga bolničkog centra Sestre milosrdnice, Kliničkoga bolničkog centra Osijek te Medicinskog, Prehrambeno-biotehnološkog i Edukacijsko-rehabilitacijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza Medline, EMBASE i Cochrane Library te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja odlučeno je da se izrade smjernice za prepoznavanje i terapiju neurogene orofaringealne disfagije.

Sličan model izrade smjernica primijenjen je i pri izradi Hrvatskih smjernica za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije,[12] Hrvatskih smjernica za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti,[13] Hrvatskih smjernica za prehranu osoba starije dobi (1. i 2. dio),[14,15] Hrvatskih smjernica za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije,[16] Hrvatskih smjernica za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika[17] te Smjernica za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih.[18]

Osobitosti neuroloških bolesti povezanih s disfagijom

U pristupu bolesnicima osobito je korisno razlučiti bolesnika s akutnom neurološkom bolešću ili akutizacijom kronične bolesti kod kojega predviđamo privremene smetnje i bolesnika koji ima kronično progresivnu bolest.

Moždani udar

Najčešća bolest u neurologiji jest moždani udar. Učestalost disfagije u svim oblicima moždanog udara procjenjuje se između 19 i 81% prema različitoj literaturi.[19]

Kod dijela oboljelih tegobe su prolazne prirode, dok kod drugih perzistiraju dulje vrijeme ili trajno. Kod bolesnika u kojih inicijalno postoji stanovita razina poremećaja svijesti dodatne su procjene suvišne te njima bez dvojbe treba osigurati enteralnu prehranu nazogastričnom sondom. Moždani udar i u cerebralnoj i cerebelarnoj prezentaciji, a pogotovo u afekciji moždanog debla, može rezultirati disfagičnim smetnjama. Posebnu pažnju trebaju bolesnici koji imaju vaskularnu leziju medule oblongate. Njihove smetnje gutanja u načelu su težeg stupnja od onih u bolesnika s MU supratentorijalne lokalizacije ili izolirane u malom mozgu. Oni mogu imati i disfagiju kao izolirani simptom te se njihove smetnje gutanja neuroanatomski i funkcionalno prezentiraju kao bulbarni sindrom. Kako bolesnici redovito imaju očuvane više kognitivne funkcije te ako nije narušeno stanje svijesti, oni mogu biti maksimalno motivirani i suradljivi za intenzivni logopedski rehabilitacijski program.[20,21]

Bolesnici s moždanim udarom koji rezultira narušenim višim kortikalnim funkcijama u domenama govora i praksije trebaju drugačije prilagođeni rehabilitacijski pristup s obzirom na to da im je oštećena voljna komponenta inicijacije gutanja, a uglavnom očuvan refleksni, faringealni dio, uz dobre zaštitne refleksne mehanizme.

U akutnim bolničkim uvjetima disfagija je kod bolesnika s moždanim udarom opasna zbog razvoja najčešće akutne

komplikacije, a to je aspiracijska pneumonija te morbiditet koji ona nosi i posredno utječe na ishode njegova liječenja.[22,23]

Demencije i ekstrapiramidne bolesti

U bolesnika s degenerativnim bolestima tipa demencije i ekstrapiramidne patologije disfagične se smetnje razvijaju načelno u uznapredovalim fazama bolesti.

Bolesnici s demencijom imaju kao osnovno obilježje progresivno oštećenje kognitivnih funkcija koje uključuju pažnju, učenje, pamćenje, govor i izvršne funkcije. Kod njih je akt gutanja na početku bolesti oštećen u svojoj početnoj, voljnoj fazi, a kako degenerativni proces napreduje, zahvaćene su i druge faze gutanja. Navedeno je vezano uz globalno slabije osjetne, motorne i refleksne funkcije, što bolesnike sve više predisponira aspiraciji, posljedičnim pneumonijama te dugoročno gledajući – pothranjenosti i dehidraciji.

U načelu je disfagija u bolesnika s demencijom ireverzibilan proces, ali same tegobe imaju fluktuirajući tijek. Problemu se pristupa modifikacijom dijete, manjim, a češćim obrocima i motivacijom uključivanjem omiljenih namirnica.

Među bolesnicima s ekstrapiramidnim bolestima tipično se u literaturi izdvajaju oboljeli od Parkinsonove bolesti s obzirom na njezin epidemiološki problem. Bolesnici imaju usporene kretnje mišića jezika zbog kojih se javljaju prve disfagične smetnje. Antiparkinsonici, prema dostupnim podacima, slabo djeluju na njih. Slaba kontrola sline kao simptom je tipična za bolesnike u uznapredovaloj fazi bolesti. Tardivna diskinezija koja se javlja kao nuspojava terapije dodatno pogoršava smetnje u oralnoj fazi gutanja.[24]

Hiperkineze u ekstrapiramidnim bolestima dodatni su kalorijski izazov i nalažu pažljivo praćenje nutritivnog statusa.

Neuromišićne bolesti

Bolesnici s neuromuskularnim bolestima imaju prominentne disfagične smetnje koje se u usporedbi s ostalim neurološkim bolestima češće nalaze kao vodeći simptomi. Javljaju se u sklopu bulbarnog sindroma i u bolestima poput miastenije gravis i Guillain-Barréova sindroma, imaju akutan i prolazni karakter te se prolazne smetnje gutanja obično uspješno nadvladavaju privremenom uporabom nazogastrične sonde.

S druge strane, u amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi (ALS) disfagične tegobe nisu prolazne prirode i u četvrtini slučajeva prvi su simptom koji pacijent primjećuje. Zahvaćeni su mišići jezika, oralni i faringealni mišići te bolesnik u jednom trenutku unatoč modificiranoj hrani ne uspijeva potisnuti hranu dalje od usne šupljine.[25] Radi održavanja kvalitete života ovih bolesnika (koji od trenutka postavljanja dijagnoze traje 3 do 5 godina) potrebno je maksimalno iskoristiti konzervativne terapijske mjere dok se zbog smetnja u obliku aspiracije ili neadekvatnoga kalorijskog unosa ne postavi indikacija za postavljanje perkutane endoskopske gastrostome (PEG). I kada se u jednom trenutku postavi PEG, moguće je kombinirati temeljnu enteralnu prehranu putem PEG-a uz manju nadopunu peroralnim putem radi zadovoljstva bolesnika.[26]

Demijelinizacijske bolesti

Demijelinizacijske bolesti, u prvom redu multipla skleroza (MS), epidemiološki su problem samom činjenicom da se javljaju u mladoj, radno aktivnoj populaciji. Demijelinizacijske lezije imaju poseban afinitet prema strukturama moždanog debla te samim tim aktivacija bolesti može rezultirati disfagičnim smetnjama. One mogu biti prolazne prirode ako su vezane uz relaps bolesti, odnosno trajne u progresivnim oblicima MS-a. Osim smetnja bulbarnog tipa, u bolesnika s brojnim bilateralnim hemisfernim lezijama razvija se pseudobulbarni sindrom koji zbog obostranih oštećenja kortikospinalnog puta ponovo rezultira smetnjama gutanja.

U multiploj sklerozi nerijetki su simptom poremećaji raspoloženja (depresija i hipobulija) koji dodatno negativno utječu na teškoće s gutanjem.

Prepoznavanje i dijagnostika disfagije

U dijagnostici disfagičnih smetnja klinički je pregled početak dijagnostičkog postupka. Osim dijagnoze, važno je utvrditi i stupanj teškoća gutanja, odnosno koji je dio fiziološkog orofaringealnog procesa dominantno zahvaćen kako bi se na vrijeme i na prikladan način pristupilo tegobama.

U inicijalni proces uključeni su medicinska sestra i liječnik koji bez teškoća mogu provesti osnovni klinički probir, odnosno ako je moguće, ekstenzivnije kliničke testove provodi i logoped.

Postoji više provjerenih testova „uz krevet“ koji se mogu iskoristiti u procesu dijagnosticiranja i kategorizacije stupnja disfagije.

Od instrumentalnih pretraga zlatnim se standardom smatra videofluoroskopija, zbog mogućnosti prikaza dinamike funkcije gutanja. Tijekom gutanja kontrastnog sredstva u sjedećem položaju i u realnom vremenu promatramo bolesnikov akt gutanja i s najvećom osjetljivošću utvrđujemo disfagiju. Naravno, kao svaka metoda, ona ima i prednosti i nedostatke. Prednost joj je u svakodnevnoj praksi da jedina omogućuje prikaz čitavog procesa gutanja, to jest služi njegovoj dinamičkoj procjeni, dok su njezini nedostaci da nije općeprihvaćena metoda, protokoli različitih institucija razlikuju se, pouzdanost u procjeni interpretacije fizioloških nalaza je niska, ne može imitirati uvjete hranjenja, to jest podcjenjuje stvarno vrijeme potrebno za unošenje neke hrane, dok je visoko pouzdana samo u utvrđivanju aspiracije, a fizička i kognitivna ograničenja bolesnika čine znatnu zapreku u njezinu provođenju.

Posljednjih godina sve se više primjenjuje fiberoptička endoskopija koja se može raditi uz bolesničku postelju, a u našim bolničkim uvjetima i dalje ju dominantno provode otorinolaringolozi, dok u pojedinim zemljama postoji težnja da za nju budu educirani neurolozi i/ili logopedi (npr., SAD, Njemačka).

Prepoznavanje simptoma NOD-a podrazumijeva djelovanje multidisciplinarnog tima, počevši od medicinske sestre/tehničara, koji prilikom prijma bolesnika o uočenim teškoćama informiraju liječnika i logopeda, te dalje postupanje nutritivnog tima, koji se zavisno od ustanove sastoji od farmaceuta, nutricionista i dijetetičara.

Temeljna načela rada u bolesnika s disfagijom jesu:

1. zaštita respiracijskog sustava
2. prevencija pothranjenosti
3. prevencija dehidracije
4. prevencija razvoja psihosocijalnih značajki bolesnika s disfagijom.[27]

Ciljeve postupanja multidisciplinarnog tima naveli su Rofes i suradnici:[28]

1. rana identifikacija (medicinska sestra/tehničar i/ili mjerodavni liječnik)
2. dijagnostika etiologije poremećaja (neurolog)

Tablica 1. *Ljestvica kliničkih prediktora aspiracije[10] (Zadovoljavanjem više od dvije kategorije na ljestvici postavlja se opravdana sumnja na potencijalnu prisutnost teškoća gutanja[9,29])*

Table 1. *Operational definitions of the six clinical predictors of risk of aspiration[10] (If there are two or more positive clinical predictors, there is a risk of swallowing disorder[9,29])*

Klinički prediktori aspiracije[10] / Operational definitions of the six clinical predictors of risk of aspiration[10]
• Disartrija – poremećaj govora koji je rezultat poremećaja mišićne kontrole, a pogađa područja respiracije, artikulacije, fonacije, rezonancije ili prozodije / Dysarthria – a speech disorder resulting from distrubances in muscular control affecting the areas of respiration, articulation, phonation, resonance or prosody
• Disfonija – odstupanja na razini glasa u kategorijama vokalne kvalitete, visine ili intenziteta. U ovu kategoriju spada i pojam „promjene kvalitete glasa“ kao važan i upozoravajući faktor / Dysphonia – a voice disturbance in the parameters of vocal quality, pitch or intensity
• Nevoljni kašalj/zakašljavanje – slabi odaziv, čujni odaziv na akt gutanja ili bez odaziva, to jest voljnog zakašljavanja / Abnormal volitional cough – a weak response, verbalized response or no response on given the command to cough
• Abnormalni ili odsutni refleksi – odsutan ili oslabljen velarni ili faringealni refleks/kontrakcija. Odstupanje unilateralno ili bilateralno kao odgovor na osjetno podraživanje posteriornoga faringealnog zida / Abnormal gag reflex – either absent or weakened velat or pharyngeal wall contraction, unilaterally or bilaterally in response to tactile stimulation of the posterior pharyngeal wall
• Kašalj poslije akta gutanja – kašalj odmah nakon ili minutu nakon deglutacije kalibriranih volumnih unosa (5, 10 i/ili 20 mL) / Cough after swallow – cough immediate or within 1 minute of ingestion of calibrated volumes of water (5, 10 and/or 20 ml presented)
• Promjene glasa nakon gutanja – promjene u vokalnoj kvaliteti nakon ingestije kalibriranih volumena tekućine / Voice change after swallow – alteration in vocal quality following ingestion of calibrated volumes of water

Tablica 2. *Upitnik za procjenu disfagije „EAT-10“ (ako je zbroj bodova 3 i više, postoje problemi s gutanjem)*

Table 2. *Eating assessment tool (EAT-10) (If your score is greater than 3 you may have swallowing problems)*

U kolikoj su mjeri ove radnje problematične za vas? 0 = bez problema 4 = težak problem / To what degree do you experience the following problems? 0 = No problem 4 = Severe problem					
Problem s gutanjem je razlog gubitka na tjelesnoj masi / My swallowing problem has caused me to lose weight	0	1	2	3	4
Problem s gutanjem onemogućava mi da konzumiram obroke izvan doma / My swallowing problem interferes with my ability to go out for meals	0	1	2	3	4
Gutanje tekućine iziskuje dodatni napor / Swallowing liquids takes extra effort	0	1	2	3	4
Gutanje krute hrane iziskuje dodatni napor / Swallowing solids takes extra effort	0	1	2	3	4
Gutanje tableta iziskuje dodatni napor / Swallowing pills takes extra effort	0	1	2	3	4
Gutanje je bolno / Swallowing is painful	0	1	2	3	4
Gutanje utječe na osjećaj zadovoljstva tijekom hranjenja / The pleasure of eating is affected by my swallowing	0	1	2	3	4
Kada gutam, hrana mi se lijepi za grlo / When I swallow food sticks in my throat	0	1	2	3	4
Kašljem kad jedem / I cough when I eat	0	1	2	3	4
Gutanje je stresno / Swallowing is stressful	0	1	2	3	4
UKUPAN BROJ BODOVA: Add up the sum of the numbers you circled for a TOTAL EAT-10 Score:					

3. opisivanje svih specifičnih biomehaničkih događaja odgovornih za nastanak neurogene orofaringealne disfagije (neurolog)
4. razvoj seta terapijskih postupaka i strategija kojima će se omogućiti sigurna i učinkovita deglutacija ili omogućavanje alternativnog načina unosa hrane i tekućina temeljenog na objektivnim medicinskim podacima (npr., nazogastrična sonda) (logoped).

Cilj provedene dijagnostike funkcionalnog NOD-a jest utvrđivanje dviju deglutacijskih značajka: 1) utvrđivanje *učinkovitosti*, to jest ispitanikove sposobnosti unosa svih kalorijskih i hidracijskih potreba kako bi zadržao pravilnu razinu uhranjenosti i hidracije i 2) *sigurnost* ispitanika pri unosu svih sadržaja na usta bez ugrožavanja respiracijskog statusa, to jest bez mogućeg izazivanja respiracijskih komplikacija.

Stoga utvrđivanje obiju karakteristika deglutacije podrazumijeva primjenu dviju grupa dijagnostičkih metoda: 1) kliničkih metoda, u koje ulaze specifični podaci iz povijesti bolesti, klinički pregled kod liječnika i logopeda i primjena protokola probira (*screening* testovi), 2) primjena specifičnih komplementarnih pregleda poput rendgena pluća, fiberoptičke endoskopije i videofluoroskopije.[1]

Preporučene metode probira i procjene jesu:

Ljestvica *Klinički prediktori aspiracije* (tablica 1.)[10] obuhvaća pokazatelje na moguću prisutnost NOD-a. Zadovoljavanjem više od dvije kategorije na ljestvici postavlja se opravdana sumnja na potencijalnu prisutnost teškoća.[9,29]

Kada navedeni simptomi, uz prethodno utvrđenu etiologiju poremećaja navode na potencijalnu opasnost od NOD-a, može se primijeniti jedan od ovih probira:

EAT-10 (tablica 2.) upotrebljava se kao materijal za probir, provjeren na nekoliko jezika. To je primjenjiv sustav bodovanja rizika i simptoma koji se povezuju s NOD-om, a s pomoću skupine od 10 pitanja daje visoko osjetljiv, provjeren i pouzdan podatak koji upućuje na potrebu za provedbom daljnje dijagnostike.[30,31,32,33,34]

MSA (*Modified Swallowing Assessment*) (tablica 3.) ili *Prilagođeno ispitivanje gutanja*, preveden i prilagođen za hrvatski jezik (2015.) svojom visokom osjetljivošću, uz visoku pouzdanost provjeren je u više jezika za ispitivanje prisutnih teškoća gutanja na razini probira (tzv. *screening*). Upitnik na tri razine ispitivanja jasno upućuje na moguću prisutnost NOD-a[35]

Prilikom provedenog probira, ako se postavi indikacija za daljnju obradu, nakon dogovora s liječnikom bolesnik se u roku od 72 sata poslije prijma upućuje logopedu na provedbu logopedske dijagnostike.

Dijagnostika i sama fenomenologija NOD-a razlikuju se ovisno o etiologiji, kao i o mogućoj mehaničkoj ventilaciji bolesnika. Postekstubacijska procjena mogućnosti unosa sadržaja na usta nalaže detaljnu procjenu. U tih bolesnika promjena konzistencije i/ili posturalnog položaja nije dovoljna[36] za postizanje prethodno navedenih načela rada kod bolesnika s disfagijom. Ako se u bolesnika učini ekstubacija, preporučuje se pričekati najviše 72 sata s uklanjanjem nazogastrične sonde te potom učiniti detaljan logopedski pregled u skladu s protokolom. Rezultati istraživanja jasno idu u prilog višoj stopi preživljenja i boljeg oporavka pacijenata u kojih se nisu razvile dodatne popratne bolesti.[37]

Dijagnostika i utvrđivanje statusa akutnih neventiliranih bolesnika i bolesnika poslije ekstubacije zahtjevniji su jer postavljeni tubus znatno utječe na funkciju akta gutanja.[38,39] Autori navode narušen refleks gutanja zbog produljene endotrahealne intubacije. Najčešće do poboljšanja refleksa gutanja dolazi do tjedan dana nakon ekstubacije. Narušena fiziološka funkcija vrlo lako može pridonijeti mikroinhala-

Tablica 3. *Prilagođeno ispitivanje gutanja (prijevod „Modified Swallowing Assessment" (MSA) – Nursing Staff, HELIOS Kliniken)*
Table 3. *Modified Swallowing Assessment (MSA) (Nursing Staff, HELIOS Kliniken)*

Ime i prezime / Name and Surname: .....
Matični broj / Patient Number: .....
Datum rođenja / Date of birth: .....
Datum / Date: .....
Ispitivač / Examiner: .....

1) PRVA PROCJENA GUTANJA (svi pacijenti) / SWALLOVING CHECKLIST (all patients)

Treba posumnjati na aspiraciju ako je jedan ili više odgovora „Ne" / Suspicion of aspiration if answer „No"	Ne / No	Da / Yes	Komentar / Comments
a) Je li bolesnik pri svijesti i sudjeluje li u komunikaciji? / Is the patient alert and responding to speech?			
b) Može li se voljno nakašljati? / Can the patient cough when asked to?			
c) Je li kontrola sline odgovarajuća? / Is the patient able to maintain some control of saliva?			
d) Može li polizati gornju i donju usnu? / Is the patient able to lick their top and bottom lip?			
e) Može li samostalno disati (nije mu potrebna pomoć tijekom disanja za postizanje odgovarajuće saturacije kisikom)? / Is the patient able to breathe freely (i.e. has no problem in breathing without assistance and maintaining adequate oxygen saturation)?			
f) Jesu li odsutni znakovi „vlažnog" ili promukloga glasa? / Are signs of wet or hoarse sounding voice absent?			

2) TEST GUTANJA JEDNE ČAJNE ŽLIČICE VODE (izvodi se ako su svi odgovori u prvoj procjeni (1) „Da")
/ SWALLOWING TEST WITH 1 TEASPOON OF WATER (can only be performed if all points under „A" are „Yes")

- Pacijent treba sjediti uspravno s poduprtim osloncem trupa / Patient sitting upright with trunk supported
- Potrebno je napraviti pregled usne šupljine kako bi se utvrdilo postoje li ostaci hrane te na zapovijed pacijent mora progutati slinu / Mouth inspected for residues and asked to swallow saliva when prompted
- Palpacija prilikom akta gutanja, promotriti simptome prilikom fonacije / Palpation of swallowing, observe for symptoms when phonation prompted

Funkcionalni poremećaj prema Perrynim kriterijima: Procjena se prekida na prvi odgovor „Da"[59] / Functional disturbance according to Perry criteria: Terminate assessment if „Yes" to any function	Ne / No	Da / Yes	Komentar / Comments
a) Nema akcije gutanja / No evident swallowing activity?			
b) Voda curi iz usta / Water leaks out of the mouth?			
c) Kašljanje/pročišćavanje grla / Coughing / throat cleaning?			
d) Teškoće disanja / Increase in respiratory rate?			
e) „Vlažan"/„grgljav" glas u roku od jedne minute nakon gutanja / Wet/gurgly voice within 1 minute immediately after swallowing?			
f) Osobni dojam o gutanju je loš / Have you doubts or a bad impression?			

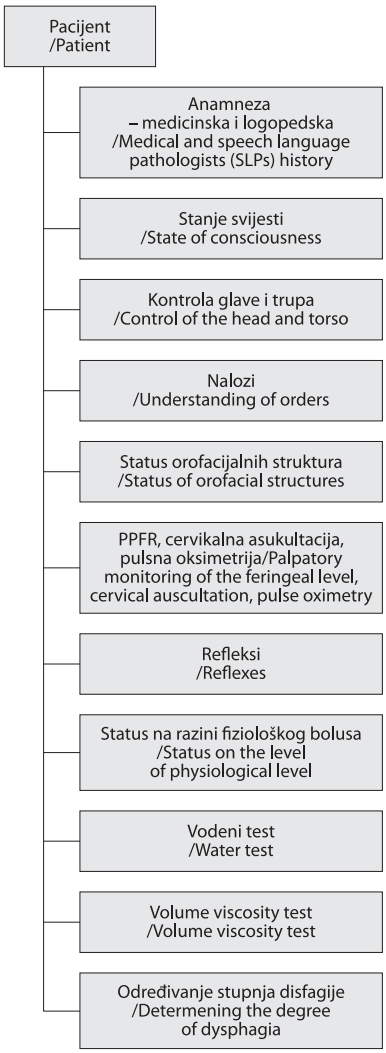
3) GUTANJE 90 mL VODE (može se izvoditi ako su sva pitanja pod (2) „Ne")
/ 90 mL water swallow test (can only be performed if all points under „2" are „No")

Funkcionalni poremećaj prema Suiter&Lederovim kriterijima: Procjena se prekida na prvi odgovor „Da"[60,61] / Functional disturbance according to Suiter&Leder criteria: Terminate assessment if „Yes"for any function	Ne / No	Da / Yes	Komentar / Comments
a) Kašljanje nakon gutanja (u roku od jedne minute) / Coughing after swallowing (within 1 min)			
b) Napadaj kašlja (u roku od jedne minute) / Choking attacks (within 1 min)			
c) Promjena kvalitete glasa u roku od jedne minute (zatražiti fonaciju „Aaah") / Change in vocal quality (within 1 min, ask to say „Aah")			
d) Prekidanje ispitivanja (ili ga nije moguće provesti) / Test terminated (or unable to be performed)			
e) „Vlažan"/„grgljav" glas u roku od jedne minute nakon gutanja / Wet/gurgly voice within 1 minute immediately after swallowing?			
f) Osobni dojam o gutanju je loš / Have you doubts or a bad impression?			

4) REZULTATI / MSA - findings

a) Poremećaj gutanja tijekom ispitivanja 1, 2 ili 3: / Swallowing assessment pathological in A, B or C	Ne / No	Da / Yes	Ako je odgovor „Da", prijeći na c, d ili e / If „Yes" then c or d
b) Klinička sumnja na rizik od aspiracije / Clinical suspicion of aspiration risk	Ne / No	Da / Yes	Ako je odgovor „Da", prijeći na c, d ili e / If „Yes" then c or d
c) Pacijent nakon ispitivanja upućen logopedu / Swallowing therapist informed	Ne / No	Da / Yes	
d) Pacijent nakon ispitivanja upućen liječniku / Doctor informed	Ne / No	Da / Yes	
e) NPO (ništa na usta)/NG sonda do ispitivanja logopeda/liječnika / Swallowing adjusted diet	Ne / No	Da / Yes	

Komentar / Comments: .....
Datum / Date: .....
Potpis / Potpis: .....



Dijagram 1. *Protokol logopedske dijagnostike*[56]
Diagram 1. *Speech pathologist diagnostic protocol*[56]

ciji i aspiracijskoj pneumoniji poslije ekstubacije.[40] Dijagnostiku nakon ekstubacije poželjno je provoditi dostupnim metodama, testovima probira, dijagnostičkim logopedskim protokolom i instrumentalnim tehnikama poput videofluoroskopije ili endoskopije. Kao dostupne metode probira bolesnika nakon ekstubacije u literaturi su prihvaćeni test bojenja[41,42,43,44] ili test refleksa kašlja[45,46] s mogućim modifikacijama u procesu izvedbe. Kada se radi o takvim vrstama ispitivanja, rezultati istraživanja dokazuju njihovu nedovoljnu osjetljivost.[41,42] Manji broj istraživanja dokazuje njihovu osjetljivost u ulozi probira.[47,48]

U Hrvatskoj u velikoj većini zdravstvenih ustanova logopedi nisu stalni članovi tima, stoga se preporučuje sustavna uporaba metoda probira. Kada je logoped prisutan, preporučuje se primjena protokolarnog obrasca logopedske dijagnostike koji je prikazan u dijagramu 1.[56]

Pregled protokola logopedske dijagnostike (dijagram 1.) podrazumijeva da se u sklopu pregleda provode obje grupe prethodno navedenih dijagnostičkih metoda, to jest kliničke metode i specifičan pregled. Medicinska anamneza, zatim logopedski pregled i anamneza služe za oblikovanje terapijskog postupka, odnosno pristupa intervenciji. Procedura logopedskog pregleda sastoji se između ostalog od palpatornog praćenja faringealne razine (PPFR)[27] na nivou fiziološkog bolusa, cervikalne auskultacije i pulsne oksimetrije, koji su, prema literaturi, nedovoljno jasno potvrđeni parametri, ali se također uzimaju kao potreban podatak.[49] Prema prethodno dobivenom statusu, ako su zadovoljeni preduvjeti, izvodi se *Volume viscosity swallow test* ili V-VST[1,34,50,51] i Vodeni test ili 100 mL/3-oz protokol.[52,53] Učinjenim pregledom bolesnik se boduje prema FOIS-u (tablica 4.)[54] i DOSS-u (tablica 5.)[29] te se utvrđuje težina disfagije prema *Dysphagia severity score* – DSS (tablica 6.).[57]

Tablica 4. *Funkcionalna oralna ljestvica unosa ili FOIS (Functional oral intake scale)*[55]
Table 4. *Functional oral intake scale - FOIS*[55]

Razina Level	Karakteristike / Characteristics
1.	Ništa na usta/*nihil per os* (NPO) / No oral intake / Nihil per os (NPO)
2.	Bolesnik ovisan o NGS-u uz minimalne (terapijske) unose sadržaja na usta / Tube dependent with minimal/inconsistent oral intake
3.	Bolesnik ovisan o NGS-u uz konzistentan unos sadržaja na usta / Tube supplements with consistent oral intake
4.	Potpuni oralni unos samo jedne konzistencije sadržaja / Total oral intake of a single consistency
5.	Potpuni oralni unos različite konzistencije, iziskuje posebnu pripremu i određene kompenzacijske strategije / Total oral intake of multiple consistencies requiring special preparation
6.	Potpuni oralni unos više konzistencija bez specijalne pripreme, ali s određenim ograničenjima sadržaja / Total oral intake with no special preparation, but must avoid specific foods or liquid items
7.	Potpuni oralni unos bez ograničenja / Total oral intake with no restrictions

Preporučuju se dvije ljestvice kategoriziranja težine disfagije zbog mogućih tehničkih ograničenja pojedinih zdravstvenih ustanova kako bi se kliničarima koji nemaju dostupnu videofluoroskopiju omogućilo standardizirano kategoriziranje poremećaja.

Ljestvica DSS služi za što bolju klasifikaciju i u slučaju nedostupne videofluoroskopije. U literaturi se navodi njezina visoka osjetljivost (više od 90%) za procjenu stupnja disfagije u iskusnog kliničara. Nedostatak je navedenih istraživanja što pojam „iskusan kliničar" nije jasno definiran. Za uspješnu izvedbu testova V-VST i Vodenog testa potrebno je provesti specifičnu edukaciju logopeda, pod mentorstvom logopeda edukatora.

Funkcionalna oralna ljestvica unosa (*Functional oral intake scale* – FOIS) (tablica 4.) razvijena je radi dokumentiranja funkcionalne razine unosa sadržaja na usta. Ljestvica ima zadovoljavajuću pouzdanost, provjerenost i osjetljivost u procjeni promjene oralnog unosa, ali i mogućnost izjednačenog dokumentiranja statusa *funkcionalnih* mogućnosti unosa sadržaja na usta.[54]

Ljestvica ishoda i težine disfagije (*The Dysphagia Outcome and Severity Scale* – DOSS) (tablica 5.) jednostavna je ljestvica podijeljena na 7 kategorija koja sustavno prikazuje funkcionalnu težinu disfagije. Utemeljena je na objektivnoj procjeni i omogućava davanje preporuka za promjenu kategorija konzistencije sadržaja, razine neovisnosti i načina unosa sadržaja.[29]

Na temelju prethodnog bodovanja utvrđuje se procjena težine disfagije prema Ljestvici težine disfagije – DSS-u (tablica 6.).[57]

Tablica 5. *Ljestvica ishoda i težine disfagije (Dysphagia outcome and severity scale – DOSS)*[29]
Table 5. *Dysphagia outcome and severity scale - DOSS*[29]

Potpuni oralni unos – Normalna dijeta (*per os* – PO) / Full per-oral nutrition (P.O): Normal diet	
Razina 7. / Level 7. Normalno u svim situacijama / Normal in all situations Deglutacija normalna – dijeta standardna / Deglutation normal – standard diet	Normalna dijeta / Normal diet Nema primjene strategija bez dodatnoga vremenskog opterećenja / No strategies needed. No extra time needed
Razina 6. / Level 6. U funkcionalnim granicama/prilagođena samostalnost / Within functional limits/ modified independence Normalna dijeta, funkcionalno gutanje / Normal diet, functional swallow	Pacijent može imati blagu oralnu ili faringealnu odgodu, zaostajanje ili tragove epiglotalnog zaostajanja, ali neovisno i spontano kompenzira, to jest pročišćava / Patient may have mild oral or pharyngeal delay, retention or trace epiglottal undercoating but independently and spontaneously compensates/clears Može iziskivati dodatno vrijeme za obrok / May need extra time for meal Nema aspiracije ili penetracije tijekom testiranih konzistencija / Have no aspiration or penetration across consistencies
Potpuni unos na usta (*per os*): promijenjena konzistencija dijete i/ili samostalnosti prilikom unosa / Full P.O: Modified diet and/or independence	
Razina 5. Blaga disfagija / Level 5 Mild dysphagia Iziskuje nadzor, može nalagati restrikciju na jednu razinu modifikacije / Distant supervision, may need one diet consistency restricted	Javljaju se jedna ili više ovih karakteristika / May exhibit one or more of the following: Aspiracija nepromijenjenih tekućina uz pojavu snažnoga refleksnog kašlja kako bi se strukture potpuno pročistile / Aspiration of thin liquids only but with strong reflexive cough to clear completely Penetracija u dišni sustav, djelomično do glasnica s jednom ili više konzistencija ili do glasnica s jednom konzistencijom, ali se pročišćava spontano / Airway penetration midway to cords with one or more consistency or to cords with one consistency but clears spontaneously Retencija u farinksu, pročišćava se samostalno / Retention in pharynx that is cleared spontaneously Blaga disfagija na oralnoj razini uz reduciranu mastikaciju i/ili oralnu retenciju koja se pročišćava spontano / Mild oral dysphagia with reduced mastication and/or oral retention that is cleared spontaneously
Razina 4. Blaga do umjerena disfagija / Level 4. Mild–moderate dysphagia Intermitentni nadzor/navođenje, ograničena na jednu ili dvije konzistencije / Intermittent supervision/cueing, one or two consistencies restricted	Javljaju se jedna ili više ovih karakteristika / May exhibit one or more of the following:: Retencija u larinksu, pročišćava se uz navođenje / Retention in pharynx cleared with cue Retencija na razini oralne šupljine koja se evakuira uz navođenje / Retention in the oral cavity that is cleared with cue Aspiracija jedne konzistencije uz slab ili odsutan refleksni kašalj / Aspiration with one consistency, with weak or no reflexive cough Ili penetracija dišnog sustava do razine glasnica uz kašalj s dvije konzistencije / Or airway penetration to the level of the vocal cords with cough with two consistencies Ili penetracija u dišni sustav do razine glasnica bez kašlja uz jednu konzistenciju / Or airway penetration to the level of the vocal cords without cough with one consistency
Razina 3. Umjerena disfagija / Razina 3. Moderate dysphagia: Potpuna pomoć, nadzor ili strategije, restrikcija na dvije ili više konzistencija / Total assist, supervision, or strategies, two or more diet consistencies restricted.	Javljaju se jedna ili više ovih karakteristika / May exhibit one or more of the following: Umjerena retencija u farinksu, pročišćava se uz navođenje / Moderate retention in pharynx, cleared with cue Umjerena retencija u oralnoj šupljini, pročišćava se uz navođenje / Moderate retention in oral cavity, cleared with cue Penetracija u dišni sustav do razine glasnica bez kašlja ili nakašljavanja uz dvije ili više konzistencija / Airway penetration to the level of the vocal cords without cough with two or more consistencies Ili aspiracija dviju konzistencija uz slab kašalj ili bez refleksnog kašlja / Or aspiration with two consistencies, with weak or no reflexive cough Ili aspiracija jedne konzistencije, bez kašlja i penetracija do glasnica uz drugu konzistenciju, bez kašlja / Or aspiration with one consistency, no cough and airway penetration to cords with one, no cough Neoralni unos / Nonoral nutrition necessary
Neoralni unos / Nonoral nutrition necessary	
Razina 2. Umjereno teška disfagija / Level 2: Moderately severe dysphagia Najviša razina pomoći i/ili primjena strategija uz parcijalni PO unos (tolerira se barem jedna konzistencija uz primjenu svih strategija) / Maximum assistance or use of strategies with partial P.O. only (tolerates at least one consistency safely with total use of strategies)	Javljaju se jedna ili više ovih karakteristika / May exhibit one or more of the following: Teška retencija sadržaja na farinksu, nemogućnost pročišćavanja ili iziskuje uzastopna navođenja / Severe retention in pharynx, unable to clear or needs multiple cues Teško zaostajanje bolusa ili gubitak kontrole nad bolusom u oralnoj razini, nemogućnost pročišćavanja ili iziskuje uzastopna navođenja / Severe oral stage bolus loss or retention, unable to clear or needs multiple cues Aspiracija s dvije ili više konzistencija, bez refleksnog kašlja, nefunkcionalni voljni kašalj / Aspiration with two or more consistencies, no reflexive cough, weak volitional cough Ili aspiracija uz jednu ili više konzistencija, bez kašlja i penetracija dišnog sustava do glasnica uz jednu ili više konzistencija, također bez kašlja / Or aspiration with one or more consistency, no cough and airway penetration to cords with one or more consistency, no cough
Razina 1. Teška disfagija / Level 1: Severe dysphagia NPO (*nihil per os* ili ništa na usta) – nemogućnost sigurnog toleriranja peroralnog unosa / NPO (nihil per os): Unable to tolerate any P.O. safely	Javljaju se jedna ili više ovih karakteristika / May exhibit one or more of the following: Teška retencija na razini farinksa, nemogućnost pročišćavanja / Severe retention in pharynx, unable to clear Teška retencija ili gubitak kontrole bolusa, nemogućnost pročišćavanja / Severe oral stage bolus loss or retention, unable to clear Tiha aspiracija uz jednu ili više konzistencija, nefunkcionalni voljni kašalj / Silent aspiration with two or more consistencies, nonfunctional volitional cough Ili nemogućnost izvršavanja akta gutanja / Or unable to achieve swallow

Tablica 6. *Ljestvica težine disfagije – DSS (Dysphagia severity score)*[57]
Table 6. *Dysphagia severity score - DSS*[57]

0	Normalno gutanje / Normal swallowing	Sveukupno normalno funkcioniranje orofaringealnog mehanizma gutanja bez penetracije ili aspiracije / Overall normal functioning of the oropharyngeal swallowing mechanism with no resultant supraglottic penetration or aspiration
1	Blaga disfagija / Mild dysphagia	Oralna ili faringealna disfunkcija koja rezultira intermitentnim tragovima supraglotične penetracije uz trenutačno pročišćavanje / Oral or pharyngeal dysfunction resulting in no more than intermittent evidence or trace supraglottic penetration with immediate clearing
2	Umjerena disfagija / Moderate dysphagia	Oralna ili faringealna disfunkcija koja rezultira konzistentnim supraglotičnim penetracijama uz zastoje na razini laringealnog vestibula ili dva ili manje slučajeva aspiracije jedne razine modifikacije / Oral or pharyngeal dysfunction resulting in consistent supraglottic penetration with laryngeal vestibule stasis or two or less instances of aspiration of a single viscosity
3	Umjereno teška disfagija / Moderate-severe dysphagia	Oralna ili faringealna disfunkcija koja rezultira sustavnim aspiracijama jedne razine modifikacije / Oral or pharyngeal disfunction resulting in consistent aspiration of a single viscosity
4	Teška disfagija / Severe dysphagia	Oralna ili faringealna disfunkcija koja rezultira aspiracijom više od jedne razine modifikacije / Oral or pharyngeal dysfunction resulting in aspiration of more than one consistency

Nakon provedenog pregleda utvrđuju se najvažniji simptomi disfagije:

1. odsutna faringealna razina
2. odsutna hioidna funkcija
3. ostaci faringealne razine
4. produljeno vrijeme prolaska bolusa u oralnoj fazi
5. odgođen akt gutanja
6. aspiracija poslije akta gutanja
7. smanjena palatalna/faringealna/laringealna funkcija
8. adukcija ili abdukcija glasnica
9. smanjena faringealna osjetljivost
10. nemogućnost voljnog pročišćavanja grla
11. smanjena koordinacija oralne i faringealne razine
12. aspiracija tijekom akta gutanja
13. odgođena faringealna razina – nedovoljna elevacija.

Procjena nutritivnog statusa bolesnika

Prije definiranja preporuka za nutritivnu terapiju bolesnika treba procijeniti njegov nutritivni status, koji je posebno važan za kliničku primjenu. Nutritivni status bolesnika može se procijeniti uz pomoć brzih metoda probira ili detaljnim i opsežnim metodama vrednovanja metaboličke ugroženosti. Svrha je takvih procjena otkriti pothranjenost, a potom, ako je potrebno, uključiti nutritivnu potporu. Posljedice nutritivne potpore jesu prevencija i poboljšanje gubitka mentalne ili tjelesne funkcije, smanjenje broja komplikacija vezanih uz bolest ili njezino liječenje, skraćeno vrijeme liječenja i oporavka te smanjenje troškova.

Primjer brze metode probira jest NRS-2002, koju preporučuje Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN). Ova je metoda korisna za procjenu stanja bolesnika starije dobi pri primitku u bolnicu.[61] Osim brzog otkrivanja nutritivno ugroženih osoba, ta metoda omogućuje i procjenu mogućega daljnjeg pogoršanja stanja ovisno o popratnim bolestima te reevaluaciju bolesnika u kojih se pri primitku nutritivna ugroženost nije mogla procijeniti.

Mini Nutritional Assessment – MNA® provjerena je metoda za brzu procjenu nutritivnog stanja u osoba starije dobi u bolnicama i domovima za starije i nemoćne, kao i u osoba koje žive samostalno u vlastitom domu.[62,63] Zbog znatne učestalosti disfagije u populaciji starije dobi ovaj alat treba razmatrati kao prvi izbor za te bolesnike. Metoda MNA nije pogodna za procjenu bolesnika s demencijom ili onih s perkutanom endoskopskom gastrostomom. Procjenjuje se da se metoda MNA ne može provoditi u približno 40% institucionaliziranih bolesnika, no u tim situacijama pri provođenju može znatno pridonijeti medicinsko osoblje. Cilj je MNA procjena rizika od pothranjenosti kako bi se osigurala rana nutritivna intervencija ako je potrebna. Sastoji se od dva dijela, a sadržava jednostavna mjerenja i kratka pitanja. Prvi je dio kratka procjena koja se može provesti u manje od 5 minuta, a prema potrebi ona se može proširiti na sveobuhvatniju metodu, što ukupno ne premašuje 10 – 15 minuta. Provode se osnovna antropometrijska mjerenja (tjelesna masa, tjelesna visina, opseg nadlaktice i potkoljenice), opća procjena (7 pitanja vezanih uz gubitak tjelesne mase, način života, uzimanje lijekova i pokretljivost), pitanja o prehrambenom unosu (8 pitanja vezanih uz broj obroka, unos hrane i vode i mogućnost samostalnog hranjenja) i samoprocjena bolesnika (kako bolesnik doživljava svoj nutritivni i zdravstveni status).[62–65]

Treći predloženi alat jest univerzalni obrazac za procjenu malnutricije (Malnutrition Universal Screening Tool – MUST).[66] Iako je načinjen ponajprije za uporabu u populaciji starijih osoba, primjenjuje se i u bolničkoj populaciji. Algoritam procjene sadržava pet koraka, a pokazatelji koji su uključeni u procjenu jesu BMI, informacija o gubitku tjelesne mase i utjecaj stupnja uznapredovalosti bolesti.

Važan dio procjene nutritivnog statusa čini i evaluacija oralnog unosa hrane, što omogućuje prepoznavanje niskog unosa energije i raznih nutrijenata. Za to se rabe razne metode poput 7-dnevnog dnevnika prehrane i 24-satnog prisjećanja. Međutim, te su metode ovisne o suradljivosti ispitanika. Stoga je u institucijama prikladnija uporaba protokola hranjenja uz bilježenje količine pojedene hrane. Takve protokole potrebno je pratiti barem tri dana zaredom.[67]

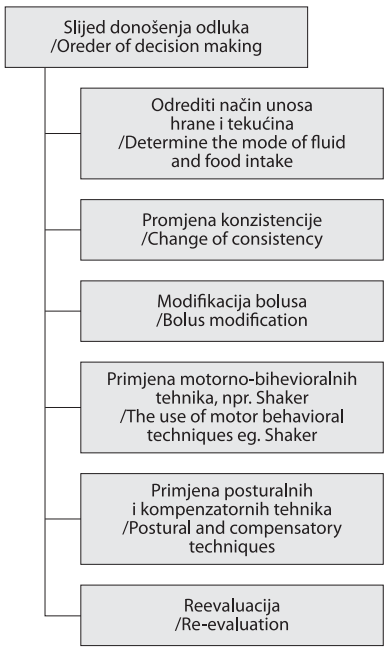
Terapija disfagije

Inicijalni terapijski pristup uključuje logopedsku rehabilitaciju i modifikaciju dijete u obliku promjene konzistencije, odnosno viskoznosti. Tek kada su posve iskorišteni potencijali konzervativne terapije, a uz navedene mjere bolesnik ne može unijeti potreban kalorijski i hranjivi unos, pristupa se postavljanju NG sonde ili nakon duljeg razdoblja perkutane gastrostome.

Od invazivnijih terapijskih metoda izdvajaju se krikofaringealna miotomija, lokalna injekcija botulinum toksina u krikofaringealni mišić ili dilatacija endoskopskim putem. Naime, uz strogo postavljenu indikaciju i preciznu provjeru tlakova endoskopskom manometrijom u nekim neuromišićnim bolestima zbog disinergije mišića ovi zahvati mogu biti korisni. Premda nema randomiziranih istraživanja, serije slučajeva pokazale su dobar odgovor (poboljšanje u 60% slučajeva) nakon krikofaringealne miotomije i pri neurogenim disfagijama kod kojih je endoskopska manometrija pokazala povišen tonus krikofaringealnog mišića.

U osnovi, cilj je svakog neurologa na vrijeme dijagnosticirati disfagiju kako bi spriječio njezine posljedice te pronaći njezin mehanizam i uzrok radi uspostave/popravljanja promijenjene funkcije.

Logoped nakon dobivenog statusa određuje daljnji tijek terapijskih postupaka.



Dijagram 2. *Logopedski protokol – razine odluke*[56]
Diagram 2. *Speech pathologist protocol – level of decision making*[56]

Logopedska dijagnostika i rehabilitacija, iako samostalna djelatnost, ne provodi se izvan tima. Logoped kao samostalni stručnjak, uz dodatnu, poslijediplomsku specifičnu edukaciju u području disfagija mora zadovoljiti jasne kriterije u radu, što se primarno odnosi na provedbu dijagnostike i rehabilitacije samo u uvjetima zdravstvene ustanove gdje su u svakom trenutku dostupni medicinska oprema (npr., aspirator) i medicinsko osoblje ako se pojave nepredviđene komplikacije i situacije. Medicinske sestre/tehničari definiranih su kompetencija u domeni hrane i pića.[68] Osim praćenja i procjene, oni provode i viševrsne postupke vezane za domenu hrane i pića koji su jasno definirani protokolima i kompetencijama. Uz respiratorni trening, fizioterapeut osigurava pravilno pozicioniranje i posturalni položaj bolesnika kako bi se na kraju u izvođenje terapijskih postupaka uključio logoped. Postupci fizioterapeuta u timu također su definirani „Protokolima postupanja i evaluacije u fizioterapiji“[69] te se svako područje u domeni multidisciplinarnosti jasno i komplementarno nadopunjava u svojem djelovanju.

Važna je napomena da se terapijski postupci moraju prilagoditi bolesniku i dijagnozi, primjerice, bolesnici zbog operacije tumora, s urednim neurološkim i/ili kognitivnim statusom trebaju drugačiji pristup od bolesnika s NOD-om.

Osim različitih tehnika i terapijskih mogućnosti, NOD iziskuje koordinirano djelovanje cijelog tima,[70] a prvi cilj terapije jest osigurati pacijenta kako bi hranjenje i gutanje bili sigurni i učinkoviti.

Razine odluka koje se donose prikazane su u dijagramu 2.:

1. način unosa hrane i tekućina – prema ljestvici Prosiegela i sur. (tablica 7.)[71]
2. modifikacija konzistencije (i viskoziteta) hrane i tekućina
3. modifikacija bolusa
4. primjena motorno-bihevioralnih tehnika
5. primjena posturalnih i kompenzatornih tehnika.

Logoped u sklopu dijagnostike određuje stupanj konzistencije koji će se rabiti u procesu rehabilitacije i/ili radi ostvarivanja nutritivnih i hidracijskih potreba na siguran način. Više o kategorijama modifikacije konzistencija u dijelu teksta nutritivnog tima.

Tablica 7. *Ljestvica načina unosa hrane i tekućina u primjeni, Prosiegel i sur.*[71]
Table 7. *Oral intake scale, Prosiegel et al.*[71]

0 = oralni unos bez prilagodba / oral intake wih no restrictions
1 = oralni unos + kompenzatorne strategije, bez promjena konzistencije i restrikcija / oral intake using compensatory strategies without changes of consistencies and no restrictions
2 = oralni unos + promjena konzistencije, bez primjene kompenzacijskih strategija / oral intake with changes in consistencies, without compensatory strategies
3 = oralni unos + kompenzacijske strategije + promjene konzistencije / oral intake using both compensatory strategies and changes in consistencies
4 = djelomičan oralni unos / partial oral intake
5 = djelomičan oralni unos + kompenzacijske strategije (i položaj i deglutacija) / partial oral intake using compensatory strategies (positioning and deglutition)
6 = NG sonda/NPO (ništa na usta) / NG tube/NPO (nihil per os)

U skladu s utvrđenim simptomima prilagođava se postupanje prema razinama odluke prethodno prikazanima u dijagramu te su moguće opcije:

stimulacije (gustativna, termalna, taktilna, mirisna) prilikom kojih treba biti pažljiv s obzirom na stanje tkiva orofaringealnih struktura, podražaje na povraćanje, vrste neurološkog oštećenja jer istraživanja govore u prilog nepovoljnim reakcijama kod određenih oštećenja (npr., traumatsko oštećenje mozga ili kontrakture), količinu i kvalitetu salivacije i sl.

Metodu taktilno-termalne stimulacije (TTS) predstavila je i popularizirala Rosenbeck sa sur. 90-ih godina prošlog stoljeća te se ta metoda duboko ukorijenila u svakodnevnome logopedskom postupanju. Ono što se u svakodnevnoj praksi provodi (npr., stimulacija ledom) nema jasnog uporišta u dosadašnjim istraživanjima. Međutim, tijekom posljednjih 20 godina mnoga su istraživanja pokazala da baš metoda TTS-a nije efikasna, štoviše, ne dovodi do smanjenja onoga što primarno treba prevenirati, a to je aspiracija. Ako se TTS aplicira 5 – 6 puta na dan u pravilno raspoređenim seansama, može dovesti do potencijalno pozitivnih rezultata vezanih za svjesnost prisutnog bolusa, ali nevezano za aspiraciju.[72–74] U realnim uvjetima dostupni terapijski postupci često se ne mogu provoditi u potrebnoj mjeri zbog čega gube potencijalnu važnost te kao takvi ne mogu poslužiti kao znanstveno utemeljen i svrhovit dio terapijskog postupka. Intenzivni i uzastopni TTS, ako se govori o primjeni tzv. Longmanove stimulacije, može pozitivno utjecati na aktivnost jezika i brzinu prepoznavanja aktivnosti u iniciranju akta gutanja.[74] Istraživanja provedena u posljednjih 10 godina kritiziraju upotrebu TTS-a (primarno govoreći o hladnim medijima poput leda) kao metode u rehabilitaciji disfagija jer se ta metoda pokazala neefikasnom u smanjenju aspiracije te kao takva ne utječe ni na samu motoričku funkciju laringealnih struktura.[79]

U tijeku rehabilitacijskog postupka najvažnije su: posturalne prilagodbe, modifikacije sadržaja i primjena manevara i/ili tehnika sigurnoga gutanja. Primjena jednog ili više ovih manevara/tehnika: *Mendelsohnov manevar*, *Effortfull swallow*, *double swallow*, *Shakerov manevar*, *super supra glottic manevar*, *chin tuck*, *pitch*, *supraglottic manevar*, *Masakin manevar*.

Prethodnica svim rehabilitacijskim postupcima treba biti detaljna provedba oralne higijene kako u tijeku izvođenja

logopedske terapije ne bi došlo do daljnjeg prijenosa bakterioloških kultura nastalih na oralnoj razini u niže strukture respiratornog sustava.[75–78]

Terapijski postupci zasnovani su na principu „što se radi i zašto se radi", a sve radi osiguranja zdravlja korisnika rehabilitacijskih usluga i prevencije razvoja komorbiditeta. Rad s disfagijama podrazumijeva visoki rizik od aspiracije, penetracije, čak od mogućega gušenja, stoga svako postupanje bez dostupne medicinske opreme i medicinskog osoblja znači direktno ugrožavanje sigurnosti i zdravlja pacijenta.

Ako je dostupno, u sklopu provođenja logopedske rehabilitacije za postizanje boljih ishoda poželjno je upotrijebiti metode električne stimulacije, to jest neuromuskularnu električnu stimulaciju (NMES). Primjer za to su mnogi uređaji koji su diljem svijeta u svakodnevnoj upotrebi, a u posljednjem desetljeću dobivaju sve veću znanstvenu osnovu u terapijskoj primjeni.

Napretkom svih domena medicine pa i neurorehabilitacije dolazi do razvoja novih metoda i postupaka u neurorehabilitacijskim protokolima, što ujedno podrazumijeva i nove metode u rehabilitaciji disfagija.

Od 2002. godine, kada je američka Uprava za kontrolu hrane i lijekova (*Food and drug administration* – FDA) na osnovi visokih zahtjeva i kriterija dopustila upotrebu NMES-a (neuromišićne električne stimulacije) u terapiji disfagija[80] postoje mnoga istraživanja toga novootvorenog područja primjene u terapiji disfagija.

Prema pregledu literature, većina se autora usuglašava u pogledu primjene električne stimulacije u logopedskoj rehabilitaciji disfagija. Prvi konsenzus odnosi se na pozitivni utjecaj provođenja električne stimulacije u terapiji disfagija u kombinaciji s ostalim metodama rehabilitacije i potvrđuje upitnost metoda koje nemaju znanstvenog uporišta u primjeni (npr., TTS).[81–85] Štoviše, autori govore u prilog što ranijemu početku neuromišićne električne stimulacije (NMES-a) radi postizanja što boljih ishoda rehabilitacijskih postupaka.[85] Sljedeće oko čega se većina autora slaže jest potreba za daljnjim istraživanjem ovoga novijeg pristupa rehabilitaciji disfagija.[81,83]

Osim uporabe neuromišićne električne stimulacije, otvara se i mogućnost primjene objektivnih tehnoloških pomagala definiranih parametrima, primjenjivih u rehabilitaciji orofacijalnih struktura. Uređaji koji se primjenjuju u rehabilitaciji oromotornih vještina namijenjeni su poboljšanju kontrole, snage i pokretljivosti jezika, što posljedično utječe i na poboljšanje hranjenja i gutanja.[86–88]

Zahvaljujući tehnološkom napretku u rehabilitaciji disfagija, na raspolaganju su nam uređaji koji su dugogodišnjim testiranjima, visokim kriterijima standardizacije, jasnim kriterijima i provjerenim protokolima u posljednjem desetljeću prisutni i primjenjivani u svakodnevnoj praksi, primjerice, najrasprostranjeniji su u SAD-u, ali i u ostalim državama svijeta. Najbolji primjer za tehnološku potporu logopedskoj rehabilitaciji gutanja jesu uređaji *Vital stim* i IOPI (*Iowa Oral Performance Instrument*) koji mogu poslužiti kao izvrsna i mjerljiva nadopuna tradicionalnim metodama koje će se i nadalje podvrgavati provjerama i testiranjima. Prilikom primjene NMES-a potrebno je pridržavati se svih mjera opreza i kriterija koji su sastavni dio protokola njegove provedbe te primjenjivati samo uređaje koji su međunarodno vrednovani kako se ne bi potencijalno ugrožavao zdravstveni status pacijenta.

Nutritivna terapija

Nutritivna potpora utječe na nutritivni status bolesnika, osobito u prevenciji ili korekciji pothranjenosti. Pravilno provedena nutritivna terapija utječe na tijek liječenja, smanjuje stopu morbiditeta, skraćuje trajanje hospitalizacije i snižava ukupne troškove liječenja. Također, u mnogim specifičnim situacijama nutritivna potpora znatno utječe na poboljšanje kvalitete života bolesnika.

Disfagija je složen problem koji dovodi do smanjenog unosa hrane i tekućina kod pacijenata s teškoćama gutanja. Konačni je rezultat povišen rizik od razvoja pothranjenosti te rizik od aspiracije. Studije su pokazale da povećanje viskoznosti bolusa pozitivno utječe na funkciju gutanja. Nutritivna potpora koja se ostvaruje pripravcima promijenjene (zgušćene) teksture pridonosi lakšem i sigurnijem gutanju kod pacijenata s disfagijom i povoljno utječe na njihov nutritivni status. U pacijenata u kojih nije moguć oralni unos primjenjuje se artificijalna prehrana. Nadalje, bitan dio nutritivne terapije čini i hidracija bolesnika.

Nutritivnu terapiju uvodi, provodi i prati multidisciplinarni tim stručnjaka za zbrinjavanje bolesnika s disfagijom. Članovi takvog tima jesu liječnici (neurolozi, internisti), logoped, klinički nutricionist, klinički farmaceut, medicinska sestra i, prema potrebi, drugi zdravstveni djelatnici uključeni u skrb o bolesnicima s disfagijom. Temeljne postulate o propisivanju i praćenju prilagođene dijete i artificijalnog hranjenja bolesnika s disfagijom definiraju članovi tima za nutritivnu potporu sa specifičnim znanjima na području kliničke prehrane. Na slici 1. prikazan je algoritam nutritivne potpore kod neurogene disfagije koji definira odabir poželjnog oblika prehrane ovisno o kliničkom stanju bolesnika i stupnju disfagije.

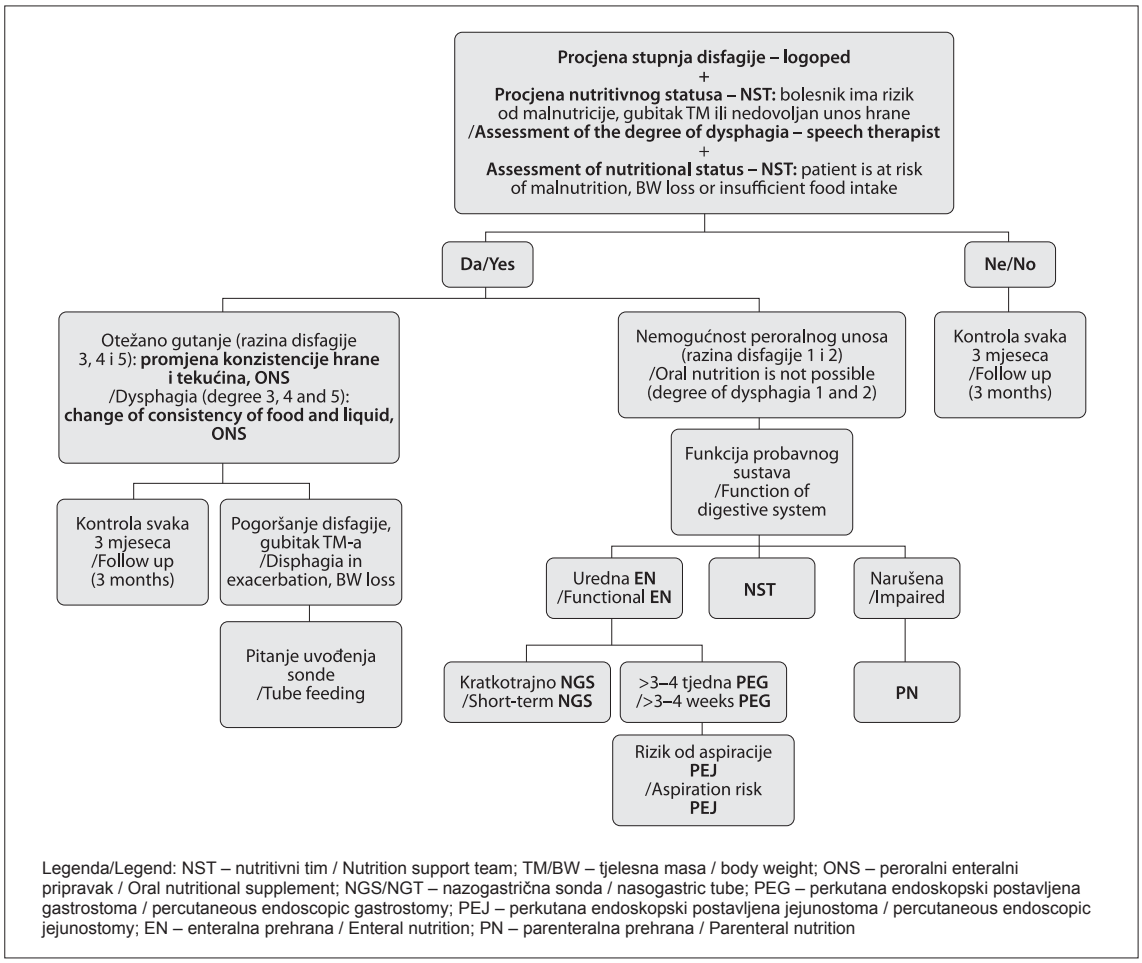
Energetske potrebe bolesnika

Kod brojnih neuroloških bolesti dolazi do poremećaja potrošnje energije u mirovanju, što može voditi ka hipermetabolizmu ili hipometabolizmu. Te promjene zbivaju se zbog promjena u sastavu tijela, promijenjene funkcije mišića, paralize, spazama, fascikulacija, tremora i drugih poremećaja motiliteta. Smanjen unos energije i malnutricija mogu uzrokovati sekundarni hipometabolizam bez obzira na utjecaj same bolesti. Brojna su istraživanja pokazala da uobičajene prediktivne jednadžbe za izračun potrošnje energije u ovih pacijenata nisu pouzdane te se preporučuje primjena indirektne kalorimetrije ako je dostupna.[89] Primjerice, Huntingtonova bolest povezuje se s povećanjem potrošnje energije u mirovanju, čak i u ranim stadijima bolesti.[90] Potrošnja energije u bolesnika s Parkinsonovom bolesti varira ovisno o stupnju bolesti i težini simptoma. Povećanje ukupne potrošnje energije može pridonijeti gubitku tjelesne mase u kasnijim stadijima bolesti.[91] Također, neki ležeći pacijenti s diskinezijama mogu trošiti jednaku količinu energije na dan kao i osobe izložene umjerenoj tjelesnoj aktivnosti.

Dijeta promijenjene konzistencije

Nutritivna terapija važan je dio cjelovitoga terapijskog pristupa prevenciji pothranjenosti i aspiracije u bolesnika s neurogenom orofaringealnom disfagijom (NOD). Temelj dijetnih modela jest primjena hrane i tekućine promijenjene konzistencije, odgovarajuće viskoznosti i nutritivne vrijednosti koja ujedno odgovara stupnju disfagije za pojedinog pacijenta.[92]

Optimalnu teksturu i viskoznost, odnosno stupanj dijete za pojedinog bolesnika u idealnim uvjetima određuje multidisciplinarni tim koji odlučuje o terapiji disfagije i provodi ju. Bolesnicima koji svoje nutritivne potrebe mogu podmiriti unosom uobičajene hrane preporučuje se dodatak komercijalnih nutritivnih zgušćivača u hranu, a onima koji



Slika 1. *Algoritam nutritivne potpore kod neurogene disfagije*
Figure 1. *Nutritional support algorithm for neurogenic dysphagia*

svoje potrebe ne mogu podmiriti konvencionalnom hranom preporučuju se dodatni komercijalni enteralni pripravci prilagođene viskoznosti i gustoće.[11]

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća brojne su države u Europi i na drugim kontinentima objavile nacionalne deskriptore koji se odnose na terminologiju i definicije hrane i tekućine promijenjene konzistencije.[93–99] Nacionalni deskriptori definiraju stupanj gustoće i viskoznosti te detaljno opisuju dijetu prema brzini protoka, karakteristikama, senzorskim analizama i specijalnim napomenama. Međutim, postoji znatno nesuglasje u pristupima pojedinih zemalja pa tako, primjerice, stupnjevanje dijete u SAD-u i Velikoj Britaniji ide od najveće prema najmanjoj modifikaciji, dok je u Australiji i Irskoj suprotan pristup. Budući da je definiranje standarda dijete promijenjene konzistencije nepostojano u različitim zemljama, unatrag nekoliko godina postoji inicijativa izrade međunarodnih deskriptora. Nakon višegodišnjeg rada multidisciplinarne ekspertne radne skupine logopeda i dijetetičara krajem 2015. godine objavljeni su međunarodni deskriptori *International Dysphagia Diet Standardisation* koje prilagođene prikazujemo u ovim smjernicama.[100]

Međunarodni deskriptori za dijetu kod disfagije

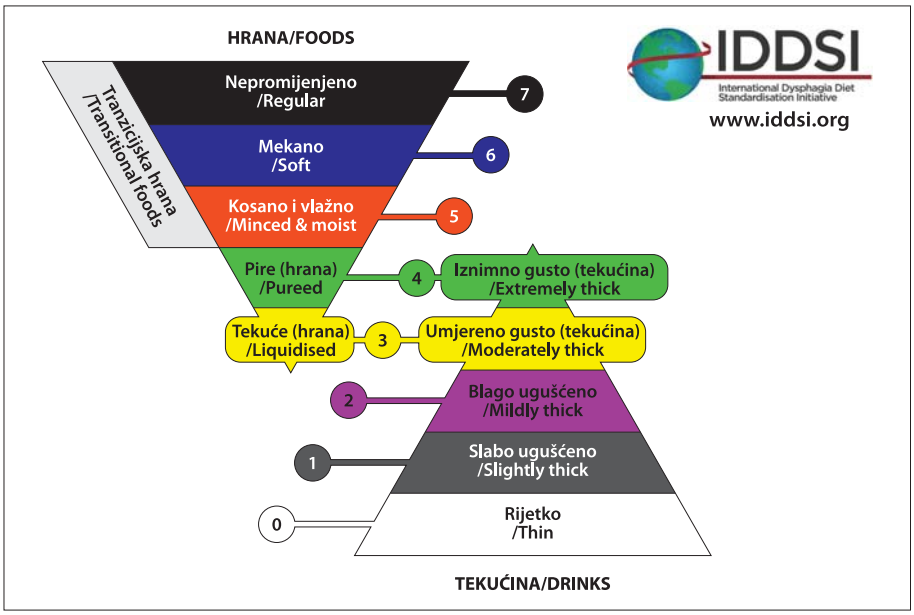
Međunarodni odbor za standardizaciju disfagične dijete objavio je deskriptore koji obuhvaćaju ukupno 8 stupnjeva (0 – 7) za tekućinu i hranu promijenjene konzistencije. Pritom se stupnjevi 0 – 4 odnose na tekućinu, a stupnjevi 3 – 7 na hranu, kao što je prikazano na slici 2.[100]

U deskriptore IDDSI-a nije uključeno mjerenje viskoznosti, ali je prikazan test protoka prema gravitaciji uz pomoć šprice (10 mL), što je detaljno objašnjeno u deskriptorima (tablice 8. i 9.).[100]

Karakteristike i primjena zgušćivača

Fizikalna promjena teksture hrane i tekućina nužni je dio nutritivne terapije pacijenata s disfagijom koji su sposobni uzimati hranu oralnim putem. Hrana modificirane teksture lakše se guta i manja je vjerojatnost da će doći do njezine aspiracije.[101,102] Viskoznost zgušćene hrane pozitivno utječe na više čimbenika složenog procesa gutanja, poglavito povećava otvaranje jednjaka.[102]

Dostupni komercijalni zgušćivači obično se temelje na modificiranome kukuruznom škrobu i maltodekstrinu, mogu sadržavati i prehrambene gume koje imaju svojstvo zgušnjavanja, a ujedno su otporni na enzim amilazu iz sline. Najčešće su to ksantan guma, guar guma i tara guma. Zgušćivači temeljeni na škrobu mogu se dodavati i toplim i hladnim tekućinama, dok se zgušćivači koji sadržavaju gume moraju dodavati u prethodno ohlađenu tekućinu. Postoje i stanovite razlike u senzorskim percepcijama i metabolizmu različitih sastojaka. Primjerice, zgušćivači na bazi škroba



Slika 2. *Prikaz međunarodnih deskriptora za dijetu kod disfagije*
Figure 2. *International dysphagia diet descriptors*

metaboliziraju se u tankom crijevu, dok gume dospijevaju u debelo crijevo. Pragmatično gledajući, najbolji zgušćivač je onaj koji preferira pacijent. On ga mora uzimati svakodnevno. Istodobno treba uzeti u obzir sve karakteristike pripravka, uz poštovanje uputa proizvođača. Temeljni je cilj prilikom primjene pripravka postizanje željene konzistencije koja se održava tijekom potrebnog vremena.[103]

Hidracija

Bolesnici s neurogenom disfagijom često nedovoljno unose tekućinu, a time im je povišen rizik od dehidracije, ponajprije zbog rizika od aspiracije. Pojačana salivacija, neurološki status bolesnika, dob, funkcija probavnog sustava, unos nekih lijekova i soli putem hrane dodatno mogu utjecati na hidracijski status bolesnika.

Peroralna hidracija

Primjenom komercijalnih zgušćivača snižava se rizik od aspiracije i omogućava sigurniji unos peroralnim putem. Iako zgušćivači nakon unosa oslobađaju 97 – 98,6% tekućine, kod težih slučajeva neurogene disfagije nije uvijek osigurana i adekvatna hidracija. U studiji koja je procjenjivala ukupni dnevni unos tekućine iz različitih izvora kod hospitaliziranih bolesnika s disfagijom zaključeno je da bolesnici ne postižu adekvatnu hidraciju osim ako ju nisu dobivali enteralnim ili parenteralnim putem.[104] Naime, primijećeno je da se peroralni unos tekućine kod bolesnika s disfagijom smanjuje proporcionalno sa stupnjem zgušćivanja, ali ovisi i o suradljivosti bolesnika, ukupnome kalorijskom unosu i palatabilnosti zgušćenih tekućina.[105]

Parenteralna hidracija

Unos tekućine osigurava se ponajprije peroralnim putem, dok se intravenska hidracija primjenjuje kod težih stanja, odnosno kada se peroralnim putem ili s pomoću hranidbenih sonda ne može osigurati dostatan unos. Intravenska hidracija indicirana je kod jake dehidracije iako se nerijetko provodi kada je kanila postavljena bolesniku zbog drugih razloga.[106] Alternativa intravenskoj hidraciji jest hipodermokliza ili supkutana infuzija tekućine, koja se često primjenuje kod starijih bolesnika s kognitivnim oštećenjima i u palijativnoj skrbi.[107] Radi se o jednostavnoj, učinkovitoj i sigurnoj hidracijskoj tehnici koja se rabi kod blage i umjerene dehidracije. Hipodermoklizom se osigurava do 1,5 L/24 h tekućine ako se rabi jedno mjesto primjene ili do 3 L/24 h kod dva mjesta primjene.[108]

Procjena hidracijskog statusa

Hidracijski status bolesnika procjenjuje se bilježenjem dnevnog unosa i gubitka tekućine, laboratorijskim parametrima (osmolarnost seruma i urina, hematokrit, BUN, elektroliti) i kliničkim pregledom (suhoća sluznice, turgor kože, oligurija, ortostatska hipotenzija). Dnevna potreba za tekućinom ovisit će o nizu čimbenika (dob, tjelesna masa, kliničko stanje bolesnika i dr.), a kod normalnoga hidracijskog statusa u prosjeku iznosi 35 mL/kg/dan, dok kod starije populacije > 65 godina iznosi 30 mL/kg/dan.[104,109] Kod bolesnika koji se hrane samo putem sonde potrebno je korigirati ukupni dnevni unos tekućine s obzirom na to da enteralni pripravci sadržavaju 60 – 70% tekućine.

Enteralna prehrana kod neurogene disfagije

Enteralna prehrana putem hranidbenih sonda ima važnu ulogu u nutritivnoj potpori bolesnika s neurogenom disfagijom, a koji imaju povišen rizik od aspiracijske pneumonije ili peroralnim putem ne mogu zadovoljiti nutritivne i energetske potrebe. Pojam enteralne prehrane rabi se za sve oblike nutritivne potpore koji podrazumijevaju uporabu hrane za posebne medicinske potrebe, primarno uz aplikaciju hranidbenih sonda u želudac, dvanaesnik ili jejunum,[110] a uključuje i peroralne enteralne pripravke (engl. *oral nutritional supplements* – ONS).[111]

Pripravci za enteralnu prehranu

Pripravci za enteralnu prehranu dijele se prema različitim kriterijima kao što su kemijski sastav, energetska gustoća, sadržaj proteina, osmolarnost, viskoznost i namjena.[112] Polimerni pripravci sadržavaju makronutrijente i mikronutrijente u sastavu najsličnijem uobičajenoj prehrani, zadovoljavaju potrebe najvećeg broja bolesnika te se primjenjuju kao osnovni enteralni pripravci u bolnicama i kućnoj enteralnoj prehrani.[113] Kod narušene crijevne funkcije obično se

Tablica 8. *Deskriptori za stupanj promjene konzistencije tekućine (prilagođeno prema IDDSI[100])*
Table 8. *Descriptors for level of thickness of liquids (adapted according to IDDSI[100])*

Stupanj 0 – RIJETKO / Level 0 – THIN	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Otječe poput vode / Flows like water • Brz protok / Fast flow • Može se piti putem bilo koje vrste šalice ili slamke, u skladu s dobi i vještinom / Can drink through any type of teat/nipple, cup or straw as appropriate for age and skills
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Funkcionalna sposobnost uzimanja tekućina svih vrsta / Functional ability to safely manage liquids of all types
Stupanj 1 – SLABO ZGUŠĆENO / Level 1 – SLIGHTLY THICK	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Gušća od vode / Thicker than water • Iziskuje veći napor prilikom pijenja u odnosu prema rijetkoj tekućini / Requires a little more effort to drink than thin liquids • Protječe kroz slamku, špricu / Flows through straw, syringe, teat/nipple • Gustoća slična dojenačkomu tvorničkomu mlijeku „protiv regurgitacije“ / Similar to the thickness of commercially available „Anti-regurgitation“ (AR) infant formula
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Slabo zgušćena tekućina koja se predominantno primjenjuje u pedijatrijskoj populaciji. Usporen protok tekućine, međutim, još otječe kroz slamku ili špricu / Predominantly used in the paediatric population as a thickened drink that reduces speed of flow through an infant teat/nipple
Stupanj 2 – BLAGO ZGUŠĆENO / Level 2 – MILDLY THICK	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Otječe sa žlice / Flows off a spoon • Može se uzimati u gutljajima sa žlice, teče sa žlice sporije od rijetkih tekućina / Sippable, pours quickly from a spoon, but slower than thin drinks • Potreban je napor tijekom pijenja kroz slamku standardnog promjera / Effort is required to drink this thickness through standard bore straw
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Ako rijetka tekućina protječe prebrzo da bi se mogla sigurno kontrolirati, tekućina ovog stupnja zgušćenosti protjecat će sporije / If thin drinks flow too fast to be controlled safely, these level of thickness will flow at a slightly slower rate • Pogodno ako je kontrola jezika smanjena / May be suitable if tongue control is slightly reduced
Stupanj 3 – UMJERENO GUSTO / Level 3 – MODERATELY THICK	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Ne zadržava oblik u žlici / Does not hold the shape on a spoon • Otječe sporo sa žlice / Flows slowly from the spoon • Teško je piti kroz slamku standardnog promjera / Some effort is required to suck through a standard bore or wide bore straw • Ne formira slojeve i ne može formirati oblik u kalupu / Cannot be piped, layered or moulded on a plate • Ne može se uzimati vilicom jer prolazi kroz oštrice / Cannot be eaten with a fork because it drips slowly in dollops through the prongs
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Ako kontrola jezika nije dovoljna za svladavanje tekućine stupnja 2, pogodan je ovaj stupanj zgušćenosti / If tongue control is insufficient to manage Mildly Thick drinks (Level 2), this Liquidised/Moderately thick level may be suitable • Otječe sporo sa žlice ili iz šalice: lakše se kontrolira / Flows slowly from a spoon or a cup: easier to control • Osigurava više vremena za oralnu kontrolu / Allows more time for oral control • Potreban je stanoviti propulzivni napor jezika / Needs some tongue propulsion effort
Stupanj 4 – IZNIMNO GUSTO / Level 4 – EXTREMELY THICK	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Zadržava oblik u žlici / Holds shape on spoon • Protječe vrlo sporo pod utjecajem gravitacije / Shows some very slow movement under gravity but cannot be poured • Nije potrebno žvakanje / Does not require chewing • Formira slojeve i može formirati oblik u kalupu / Can be piped, layered or molded • Nema grudica / No lumps • Pada sa žlice u jednom komadu kada se žlica okrene i zadržava oblik na tanjuru / Falls off spoon in a single spoonful when tilted and continues to hold shape on a plate • Ne može se piti kroz slamku / Cannot be sucked through a straw • Nije ljepljivo / Not sticky • Tekućina se ne odvaja od krute faze / Liquid must not separate from solids
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Ovaj stupanj je pogodan ako je kontrola jezika znatno smanjena / If tongue control is significantly reduced, this category may be easiest to manage • Nije potrebno gristi ni žvakati / Requires less propulsion effort than Level 5

propisuju oligomerni pripravci, dok su specijalni pripravci prilagođeni potrebama u posebnim patološkim stanjima, kao što su disfunkcije pojedinog organa poput portalne encefalopatije, akutne i kronične bubrežne insuficijencije, crijevne malapsorpcije i maldigestije, kronične opstruktivne plućne bolesti, dekubitalnih ulkusa i kroničnih rana te intolerancije glukoze. Odabir prikladnog pripravka ovisit će o individualnim potrebama bolesnika, a prema preporuci iskusnog kliničara s područja kliničke prehrane.

Put primjene enteralne prehrane

U prevenciji malnutricije bolesnicima kojima se modifikacijom uobičajene prehrane ne mogu osigurati dnevne nutritivne i energetske potrebe preporučuje se peroralna primjena komercijalnih zgušćenih pripravaka kao međuobroka ili zamjene za obrok. Hranjenje putem enteralne sonde uvodi se prema procjeni tima koji skrbi o terapiji disfagije kod bolesnika koji peroralnim putem ne mogu zadovoljiti nutritivne i energetske potrebe i/ili imaju povišen rizik od aspiracije.

Sonde za enteralno hranjenje postavljaju se nazalnim putem, perkutanom aplikacijom ili kirurškim tehnikama. Iako se većini bolesnika inicijalno postavlja nazogastrična sonda (NGS) kao prvi izbor, dugotrajno hranjenje nije poželjno zbog brojnih komplikacija uključujući nazofaringitis, ezofagitis, suženje jednjaka, epistaksu, pneumotoraks, edem

Tablica 9. *Deskriptori za stupanj promjene konzistencije hrane (prilagođeno prema IDDSI[100])*
Table 9. *Descriptors for level of thickness of foods (adapted according to IDDSI[100])*

Stupanj 3 – TEKUĆE / Level 3 – Liquidised	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Može se piti iz šalice / Can be drunk from a cup • Potreban je određeni napor tijekom pijenja kroz slamku standardnog promjera / Some effort is required to suck through a standard bore or wide bore straw • Ne formira slojeve i ne može formirati oblik u kalupu / Cannot be piped, layered or moulded on a plate • Ne može se uzimati vilicom jer prolazi kroz oštrice / Cannot be eaten with a fork because it drips slowly in dollops through the prongs • Može se jesti žlicom / Can be eaten with a spoon • Nije potrebno žvakanje ni oralno procesiranje / No oral processing or chewing required • Glatka tekstura bez grudica i ostataka (vlakana, kore, lupina, krupnih čestica) / Smooth texture with no 'bits' (lumps, fibers, bits of shell or skin, husk, particles of gristle or bone)
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Ako je kontrola jezika nedovoljna za svladavanje stupnja 3, ovo je pogodan stupanj za pacijenta / If tongue control is insufficient to manage Mildly Thick drinks (Level 2), this Liquidised/Moderately thick level may be suitable • Osigurava više vremena za oralnu kontrolu / Allows more time for oral control • Potreban je stanoviti propulzivni napor jezika / Needs some tongue propulsion effort • Bol tijekom gutanja / Pain on swallowing
Stupanj 4 – PIRE / Level 4 – EXTREMELY THICK	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Obično se jede žlicom (moguće i vilicom) / Usually eaten with a spoon (a fork is possible) • Ne može se piti iz šalice / Cannot be drunk from a cup • Ne može se piti kroz slamku / Cannot be sucked through a straw • Ne iziskuje žvakanje / Does not require chewing • Formira slojeve i može formirati oblik u kalupu / Can be piped, layered or molded • Nema grudica / No lumps • Nije ljepljivo / Not sticky • Kreće se vrlo polako pod utjecajem gravitacije, ali se ne može izliti / Shows some very slow movement under gravity but cannot be poured • Pada sa žlice u jednom komadu kada se žlica okrene i zadržava oblik na tanjuru / Falls off spoon in a single spoonful when tilted and continues to hold shape on a plate • Tekućina se ne odvaja od krute faze / Liquid must not separate from solid
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Ako je kontrola jezika znatno oštećena, ovaj je stupanj najpogodniji / If tongue control is significantly reduced, this category may be easiest to manage • Nije potrebno gristi ni žvakati hranu / No biting or chewing is required • Hrana koja iziskuje žvakanje, kontroliranu manipulaciju ili formiranje bolusa nije prikladna / Any food that requires chewing, controlled manipulation or bolus formation are not suitable • Bol ili napor prisutni pri žvakanju / Pain on chewing or swallowing • Loš status zubala / Missing teeth, poorly fitting dentures
Stupanj 5 – KOSANO I VLAŽNO / Level 5 – MINCED & MOIST	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Mogu se formirati oblici na tanjuru (npr., kugla) / Can be scooped and shaped (e.g. into a ball shape) on a plate • Mekano i vlažno bez rijetke tekućine / Soft and moist with no separate thin liquid • Male grudice mogu biti prisutne u pripremljenoj hrani (za djecu 2 – 4 mm; za odrasle 4 mm) / Small lumps visible within the food (Paediatric 2 - 4mm; adult 4mm) • Grudice se mogu lako usitniti jezikom / Lumps are easy to squash with tongue
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Nije potrebno gristi hranu / Biting is not required • Potrebno je minimalno žvakanje / Minimal chewing is required • Samo snaga jezika rabi se za usitnjavanje komadića hrane / Tongue force alone can be used to break soft small particles in this texture • Snaga jezika potrebna je za pomicanje bolusa koji treba progutati / Tongue force is required to move the bolus • Bol ili napor prisutni pri žvakanju / Pain or fatigue on chewing • Loš status zubala / Missing teeth, poorly fitting dentures
Stupanj 6 – MEKANO / Level 6 – SOFT	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Može se jesti vilicom, žlicom ili štapićima / Can be eaten with a fork, spoon or chopsticks • Hrana se može zgnječiti pritiskom vilice ili žlice / Can be mashed/broken down with pressure from fork, spoon or chopsticks • Nije potreban nož za rezanje hrane / A knife is not required to cut this food, but may be used to help loading a fork or spoon • Žvakanje je potrebno prije gutanja zalogaja / Chewing is required before swallowing • Mekana, nježna i vlažna hrana, bez rijetke tekućine / Soft, tender and moist throughout but with no separate thin liquid • Komadići koji su prikladni za zalogaj (8 mm za pedijatrijsku populaciju; 1,5 cm za odrasle) / 'Bite sized' pieces as appropriate for size and oral processing skills (Paediatric 8 mm; Adults 1.5 cm)
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Nije potrebno gristi hranu / Biting is not required • Potrebno je žvakati hranu / Chewing is required • Snaga i kontrola jezika potrebne su za pomicanje hrane u usnoj šupljini i za njezino zadržavanje u ustima tijekom žvakanja / Tongue force and control is required to move the food for chewing and to keep it within the mouth during chewing • Snaga jezika potrebna je za pomicanje bolusa koji treba progutati / Tongue force is required to move the bolus for swallowing • Bol ili napor prisutni pri žvakanju / Pain or fatigue on chewing • Loš status zubala / Missing teeth, poorly fitting dentures
Stupanj 7 – NEPROMIJENJENO / Level 7 – REGULAR	
Opis/Karakteristike / Description/ Characteristics	• Normalna, uobičajena svakodnevna hrana različitih tekstura / Normal, everyday foods of various textures that are developmentally and age appropriate • Hrana se može konzumirati na različite načine / Any method may be used to eat these foods • Tvrda, hrskava ili prirodno mekana hrana / Foods may be hard and crunchy or naturally soft • Uključene i namirnice koje sadržavaju koštice, sjemenke, koru ili kosti / Includes food that contains pips, seeds, pith inside skin, husks or bones
Fiziološki temelj za ovaj stupanj / Physiological rationale for this level of thickness	• Sposobnost konzumacije tvrde i mekane hrane / Ability to bite hard or soft foods • Sposobnost žvakanja radi postizanja mekane kohezivne mase/bolusa koja se može progutati / An ability to chew long enough that they form a soft cohesive ball/bolus that is 'swallow ready' • Mogućnost žvakanja hrane svih tekstura bez umaranja / An ability to chew all food textures without tiring easily • Mogućnost odvajanja kosti ili ostataka iz usta, koji nisu prikladni za gutanje / An ability to remove bone or gristle that cannot be swallowing safely from the mouth

nazofarinksa povezan s upalom srednjeg uha, ali i aspiracije.[114] Prema ESPEN-ovim smjernicama za enteralnu prehranu, PEG (perkutana endoskopski postavljena gastrostoma) stavlja se bolesnicima koji trebaju dugotrajno enteralno hranjenje[115] te se u odnosu prema NGS-u bolje podnosi, rjeđe su komplikacije ezofagealnog refluksa i aspiracijske pneumonije, a društveno je i socijalno bolje prihvaćen.[116] PEJ (perkutana endoskopski postavljena jejunostoma) rijetko se stavlja bolesnicima s neurodegenerativnim bolestima, osim ako im se u sklopu osnovne bolesti ne razviju gastropareza, gastroezofagealni refluks, hijatalna hernija ili povratna aspiracija hranjenja na gastrostomu/PEG. Odabir tehnike postavljanja hranidbene sonde ovisit će o kliničkoj potrebi, sigurnosti, učinkovitosti za bolesnika i troškovima liječenja.[117] Metode hranjenja uključuju bolus, gravitacijsko hranjenje i hranjenje uz primjenu enteralne pumpe koje je nezaobilazno kod duodenalne sonde ili PEJ-a. Hranjenje na PEG može započeti 4 h nakon njegova postavljanja.[118]

Bolesnici s akutnom (traumatskom) ozljedom mozga

Nakon akutnoga moždanog udara 10 – 30% svih bolesnika hrani se putem sonde tijekom početne faze liječenja. Prema studiji FOOD,[119] koja je uključivala 859 bolesnika, skupina bolesnika kod koje je hranjenje putem sonde (NGS-a ili PEG-a) započeto u roku od sedam dana nakon moždanog udara pokazala je tendenciju smanjenja mortaliteta za 5,8% (P = 0,09). Iako se u akutnoj fazi nakon moždanog udara aspiracijska pneumonija ne može prevenirati postavljanjem hranidbene sonde, pacijentima s perzistirajućom disfagijom, sniženom razinom svijesti i onima koji trebaju mehaničku ventilaciju potrebno je enteralnu prehranu započeti ranije.[120]

Kronične neurološke bolesti

Uvođenje enteralne prehrane kod kroničnih neuroloških bolesti kao što su amiotrofična lateralna skleroza (ALS), multipla skleroza (MS), Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest i demencija ovisit će o stupnju disfagije i riziku od aspiracije, stanju svijesti, nutritivnom statusu, duljini primjene te etičkim čimbenicima. Gubitak tjelesne mase osobito je izražen kod ALS-a, negativno se odražava na kvalitetu života i preživljenje te nije uvijek povezan samo s disfagijom. Rana nutritivna intervencija visokokaloričnim peroralnim enteralnim pripravcima (engl. *oral nutritional supplements* – ONS) ili postavljanjem PEG-a kod ALS-a pokazuje utjecaj na stabilizaciju tjelesne mase i/ili kvalitetu života.[121] Kod multiple skleroze i Parkinsonove bolesti ONS se obično uvode u kasnijim fazama bolesti kada se javlja i disfagija, a na PEG valja pomišljati ako unatoč intervencijama putem dijetoterapije i ONS-a dolazi do progresije gubitka tjelesne mase ili se disfagija ne može na taj način sigurno zbrinjavati. Prema recentnim ESPEN-ovim smjernicama,[122] u bolesnika s demencijom oralni nutritivni dodaci preporučuju se kod narušenoga nutritivnog statusa. Općenito, svaka odluka za artificijalnu nutritivnu potporu i hidraciju (ANH) ili protiv nje, s obzirom na to da se radi o medicinskoj intervenciji koja iziskuje invazivni postupak, donosi se individualno ovisno o preferencijama bolesnika te stupnju i prognozi bolesti.[122] ANH može imati i simboličko značenje gledano sa stajališta obitelji te ga je potrebno razumjeti i poštovati u skladu s kulturnim i vjerskim uvjerenjima. Kod palijativne skrbi važna je komunikacija o stanju bolesnika i prognozi bolesti te spoznaja da nemogućnost uzimanja hrane i tekućine može biti prirodni dio umiranja i da to ne znači patnju.[123] Iako ne postoje podaci koliko hranjenje putem sonda može poboljšati kliničko stanje i prognozu, ono je indicirano kod bolesnika s blagom i umjerenom demencijom kod kojih dolazi do znatno smanjenog unosa hrane *per os* (manje od 50% u više od 10 dana). Ako se očekuje da će razdoblje izrazito niskog unosa trajati dulje od 4 tjedna ili ako se nazogastrično hranjenje ne tolerira, potrebno je postaviti PEG. Inicijalno svakih tjedan dana, potom svakih mjesec dana potrebno je preispitati indikaciju za PEG.[122] Kod bolesnika s teškom i uznapredovalom demencijom ne preporučuje se hranjenje putem sonde, zbog etičkih razloga te s obzirom na to da ne postoji nijedno prospektivno randomizirano kontrolirano ispitivanje procjene potencijalne koristi.[15] Prema Cochraneovu preglednom radu,[124] nema dokaza da enteralno hranjenje putem sonde utječe na povećanje preživljenja bolesnika s uznapredovalom demencijom.

Kućna enteralna prehrana

Kućna enteralna prehrana (engl. *Home enteral nutrition* – HEN) rabi se kod bolesnika kojima je potrebno dugotrajno hranjenje preko hranidbenih sonda, a s obzirom na to da ne iziskuje veliku tehničku potporu te da ne izaziva česte i teške komplikacije, jednostavno ju je provoditi u kućnim uvjetima. HEN utječe na smanjenje infektivnih komplikacija, duljinu boravka u bolnici, ishod[125] i troškove liječenja.[126] Prema podacima studije Paccagnelle i sur.,[127] prevalencija HEN-a u bolesnika s neurodegenerativnim bolestima iznosi čak 40,9%. Većina bolesnika s neurodegenerativnim bolestima hranila se putem NGS-a (59,7%), što autori opravdavaju starijom populacijom koja nije iziskivala dugotrajno hranjenje, a NGS su dobro tolerirali, odlukom obitelji i mogućnošću postavljanja PEG-a u različitim bolnicama.

Parenteralna prehrana

Parenteralna je prehrana najkompleksniji oblik artificijalne nutritivne potpore koju nerijetko prate i brojne komplikacije. Općenito, primjena parenteralne prehrane indicirana je najčešće u akutnim fazama liječenja ili pri zatajenju probavnog sustava, odnosno kada enteralna prehrana nije moguća ili je kontraindicirana. U kasnim fazama bolesti uvođenje parenteralne prehrane ovisit će i o etičkim čimbenicima. Za sada nema dovoljno studija o učinkovitosti parenteralne prehrane pri neurodegenerativnim bolestima te je ona obično opravdana kod bolesnika u kojih se procijeni da je korist veća nego rizik od njezine primjene, a sukladno indikacijama.[120,122]

Zaključci smjernica

1. Neurogena orofaringealna disfagija učestali je problem koji se javlja kod akutnih i kroničnih neuroloških bolesti, posebice kod moždanog udara, ekstrapiramidnih bolesti, neuromuskularnih i demijelinizacijskih bolesti te demencija. Unatoč visokoj prevalenciji problem disfagije ostaje neprepoznat u znatnim razmjerima.
2. Dijagnostiku disfagija provodi educirani logoped ili neurolog s potrebnim kompetencijama (procjenitelj) te se pacijent održava NPO-om (ništa na usta) do dolaska procjenitelja. Ako u razdoblju od najviše 72 sata nakon prijma procjenitelj nije dostupan, onda se rizičnim pacijentima postavlja NG sonda do trenutka pregleda.
3. Osnovna načela kojih se treba pridržavati u dijagnostici i rehabilitaciji disfagija jesu: zaštita respiratornog sustava, prevencija pothranjenosti, dehidracije i razvoja psihosocijalnih posljedica disfagije.

4. Educirani član tima provodi dijagnostiku i rehabilitaciju u skladu s provjerenim alatima, klasifikacijama i kategorizacijama prikazanim u ovim smjernicama kako bi se omogućilo sustavno i izjednačeno postupanje te time zadovoljili zakonska obveza, profesionalni i etički standardi.
5. Dijagnostika i rehabilitacija disfagija provode se u suradnji s članovima tima za skrb o disfagičnim pacijentima. Tako logoped daje preporuke o sigurnoj razini modifikacije dijete i potrebnim tehnikama/manevrima unosa, dok medicinska sestra/tehničar provodi postupak higijene oralne šupljine, fizioterapeut pozicioniranje, a nutritivni tim utvrđuje hranidbene potrebe. Kliničar neurolog koordinira i nadzire rad članova tima.
6. Dijeta promijenjene konzistencije uvodi se u koordinaciji s logopedom, a priprema se u skladu s međunarodnim deskriptorima za dijetu kod disfagije. Preporučuje se i primjena specijalnih enteralnih nutritivnih pripravaka modificirane teksture te uporaba komercijalnih zgušćivača na bazi škroba.
7. Potrebno je redovito praćenje znakova i simptoma dehidracije osobito kod teške disfagije i starije populacije.
8. Kod bolesnika s moždanim udarom u akutnoj fazi enteralno hranjenje provodi se NGS-om. PEG se postavlja u stabilnoj kliničkoj fazi kada je potrebno hranjenje dulje od 28 dana. Bolesnicima na mehaničkoj ventilaciji PEG se postavlja u ranoj fazi.
9. Potrebno je osigurati edukaciju i olakšati ostvarivanje kućne enteralne prehrane za pacijente kojima je indicirano dugotrajno hranjenje putem sonde ili PEG-a.
10. Parenteralna prehrana provodi se kada je enteralna prehrana kontraindicirana ili nemoguća, ovisno o procjeni iskusnog kliničara i etičkim čimbenicima.

LITERATURA

1. *Rofes L, Arreola V, Almirall J i sur.* Diagnosis and Management of Oropharyngeal Dysphagia and Its Nutritional and Respiratory Complications in the Elderly. Gastroenterol Res Pract 2011;11:1–13.
2. *Vose A, Nonnenmacher J, Singer ML, González-Fernández M.* Dysphagia Management in Acute and Sub-acute Stroke. Curr Phys Med Rehabil Rep 2014;2(4):197–206.
3. *Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A i sur.* Dysphagia in Acute Stroke: Incidence, Burden and Impact on Clinical Outcome. Plos One 2016 Feb 10;11(2):e0148424. doi:10.1371/journal.pone.0148424.
4. *ASHA (2016).* Getting started in Acute Care Hospitals. ASHA - American speech-language-hearing association. Dostupno na: http://www.asha.org/slp/healthcare/start_acute_care/. Datum pristupa: 20. ožujka 2016.
5. *Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R.* Dysphagia After Stroke: Incidence, Diagnosis, and Pulmonary Complications. Stroke 2005;36(12):2756–63.
6. *Moo Lee K, Jong Kim H.* Practical Assessment of Dysphagia in Stroke Patients. Ann Rehabil Med 2015;39(6):1018–27.
7. *Clave P, Terre R, de Kraa M, Serra M.* Approaching oropharyngeal dysphagia. Rev Esp Enferm Dig 2004;96(2):119–31.
8. *Rofes L, Cola PC, Clavé P.* The Effects of Sensory Stimulation on Neurogenic Oropharyngeal Dysphagia. J Gastroeneterol Hepatol Res 2014;3(5):1066–72.
9. *Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P.* Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. Dysphagia 2002;17(2):139–46.
10. *Daniels SK, McAdam CP, Brailey K, Foundas AL.* Clinical Assessment of Swallowing and Prediction of Dysphagia Severity. Am J Speech Lang Pathol 1997;6:17–24.
11. *Ickenstein GW.* Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia. 2. izd. Bremen: Uni-Med Science; 2011.
12. *Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol acetata u sindromu tumorske kaheksije. Liječ Vjesn 2007;129:381–386.
13. *Krznarić Ž, Kolaček S, Vranešić Bender D i sur.* Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti. Liječ Vjesn 2010; 132:1–7.
14. *Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 1. dio. Liječ Vjesn 2011;133:1–10.
15. *Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi – 2. dio. Liječ Vjesn 2011;133: 299–307.
16. *Rustemović N, Krznarić Ž, Vranešić Bender D i sur.* Hrvatske smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije. Liječ Vjesn 2012; 134:141–47.
17. *Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D i sur.* Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. Liječ Vjesn 2014;136:179–85.
18. *Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V i sur.* Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječ Vjesn 2016;138:121–32.
19. *Barer DH.* The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1989;52: 236–41.
20. *Meng NH, Wang TG, Lien IN.* Dysphagia in patients with brainstem stroke: Incidence and outcome. Am J Phys Med Rehabil 2000;79:170–5.
21. *Martino R, Pron G, Diamant NE.* Screening for oropharyngeal dysphagia in stroke: insufficient evidence for guidelines. Dysphagia 2000; 15(1):19–30.
22. *Martino R, Meissner-Fishbein B, Saville D i sur.* Preferred practice guidelines for dysphagia. Toronto, ON: College of Audiologists and Speech-Language Pathologists of Ontario. 2000. Dostupno na: http://www.caslpo.com/english_site/DysphagiaDocument.pdf.
23. *Veis SL, Logemann JA.* Swallowing disorders in persons with cerebrovascular accident. Arch Phys Med Rehabil 1985;66:372–5.
24. *Suttrup I, Warnecke T.* Dysphagia in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. Fortschr Neurol Psychiatr 2016;84 (Suppl 1):18–23.
25. *Strand EA, Miller RM, Yorkston KM, Hillel AD.* Management of oralpharyngeal dysphagia symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. Dysphagia 1996;11(2):129–39.
26. American Gastroenterological Association medical position statement on management of oropharyngeal dysphagia. Gastroenterology 1999; 116(2):452.
27. *Vodanović D.* Algoritam dijagnostike i rehabilitacije NOD-a. Poslijediplomski tečaj prve kategorije. Zagreb, 2015. Datum pristupa: 23. ožujka 2016.
28. *Rofes L, Arreola V, Almirall J i sur.* Diagnosis and Management of Oropharyngeal Dysphagia and Its Nutritional and Respiratory Complications in the Elderly. Gastroenterol Res Pract 2011;2011:818979. doi:10.1155/2011/818979.
29. *O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L.* The Dysphagia Outcome and Severity Scale. Dysphagia 1999;14:139–45.
30. *Gonçalves MIR, Remaili CB, Behlau M.* Cross-cultural adaptation of the Brazilian version of the Eating Assessment Tool – EAT-10. CoDAS 2013;25(6):601–4.
31. *Wang R, Xiong X, Zhang C, Fan Y.* Reliability and validity of the Chinese Eating Assessment Tool (EAT-10) in evaluation of acute stroke patients with dysphagia. J Cent South Univ 2015;40(12):1391–9.
32. *Burgos R, Sarto B, Segurola H i sur.* Translation and validation of the spanish version of the EAT-10 (Eating assessment tool – 10) for the screening of dysphagia. Nutr Hosp 2012;27(6):2048–54.
33. *Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clave P.* Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. Neurogastroenterol Motil 2014;26:1256–65.
34. *Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ i sur.* Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). Ann Otol Rhinol Laryngol 2008; 117(12):919–24.
35. *Rofes L, Arreola V, Clavé P.* The Volume-Viscosity Swallow Test for Clinical Screening of Dysphagia and Aspiration. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2012;72:33–42.
36. *Rassameehiran S, Klomjit S, Mankongpaisarnrun CH, Rakvit A.* Postextubation dysphagia. Bayl Univ Med Cent 2015;28(1):18–20.
37. *Esteban A, Anzueto A, Frutos F i sur.* Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. JAMA 2002;287(3):345–55.
38. *Goldsmith T.* Evaluation and treatment of swallowing disorders following endotracheal intubation and tracheostomy. Int Anesthesiol Clin 2000;38:219–42.
39. *Macht M, Wimbish T, Clark BJ i sur.* Post-extubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. Crit Care 2011;15(5):231.
40. *De Larminat V, Montravers P, Dureuil B, Desmonts JM.* Alteration in swallowing reflex after extubation in intensive care unit patients. Crit Care Med 1995;23(3):486–90.

41. *Thompson-Henry S, Braddock B.* The modified Evan's blue dye procedure fails to detect aspiration in the tracheostomized patient: five case reports. Dysphagia 1995;10(3):172–4.
42. *Brady SL, Hildner CD, Hutchins BF.* Simultaneous videofluoroscopic swallow study and modified Evans blue dye procedure: An evaluation of blue dye visualization in cases of known aspiration. Dysphagia 1999;14(3):146–9.
43. *Horiguchi S, Suzuki Y.* Screening Tests in Evaluating Swallowing Function. JMAJ 2011;54(1):31–4.
44. *Donzelli J, Brady S, Wesling M, Craney M.* Simultaneous modified Evans blue dye procedure and video nasal endoscopic evaluation of the swallow. Laryngoscope 2001;111(10):1746–50.
45. *Miles A, Zeng IS, McLauchlan H, Huckabee ML.* Cough Reflex Testing in Dysphagia Following Stroke: A Randomized Controlled Trial. J Clin Med Res 2013;5(3):222–33.
46. *Guillén-Solà A, Chiarella SC, Martínez-Orfila J i sur.* Usefulness of Citric Cough Test for Screening of Silent Aspiration in Subacute Stroke Patients: A Prospective Study. Arch Phys Med Rehabil 2015;96:1277–83.
47. *Belafsky PC, Blumenfeld L, LePage A, Nahrstedt K.* The accuracy of the modified Evan's blue dye test in predicting aspiration. Laryngoscope 2003;113(11):1969–72.
48. *Winklmaier U, Wüst K, Plinkert PK, Wallner F.* The accuracy of the modified Evans blue dye test in detecting aspiration in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264(9):1059–64.
49. *Zupan M.* Preventiva aspiracijske pljučnice s cervikalno avskultacijo in pulzno oksimetrijo pri moždanski kapi. U: Zupanc Isoski V, Pražnikar A (ur.). DISFAGIJA in možganska kap. Ljubljana: Nevrološka klinika, UKC, 2011, str. 257.
50. *Almirall J, Rofes L, Serra-Prat M i sur.* Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for pneumonia in the elderly. Eur Respir J 2013;41(4): 923–8.
51. *Suiter DM, Leder SB.* Clinical Utility of the 3-ounce Water Swallow Test. Dysphagia 2008;23:244–50.
52. *Wu MC, Chang YC, Wang TG, Lin LC.* Evaluating Swallowing Dysfunction Using a 100-ml Water Swallowing Test. Dysphagia 2004; 19:43–47.
53. *Daniels SK, Ballo LA, Mahoney MC, Foundas AL.* Clinical predictors of dysphagia and aspiration risk: outcome measures in acute stroke patients. Arch Phys Med Rehabil 2000;81:1030–3.
54. *Hansen TS, Larsen K, Engberg AW.* The Association of Functional Oral Intake and Pneumonia in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. Arch Phys Med Rehabil 2008;89(11):2114–20.
55. *Crary MA, Mann GD, Groher ME.* Initial Psychometric Assessment of a Functional Oral Intake Scale for Dysphagia in Stroke Patients. Arch Phys Med Rehabil 2005;86(8):1516–20.
56. *Vodanović D, Zupanc Isoski V, Kolundžić Z.* Protokol logopedske dijagnostike i rehabilitacije – VLP (Vodanović logopedski protokol). U: Cepanec M (ur.). Multidisciplinarnost u području logopedske znanosti i prakse. Zagreb: HLD; 2015, str. 125–127.
57. *Dick J.* Dysphagia Severity Score system: clinical outcomes in paediatric dysphagia. Int J Lang Commun Disord 1998;33 Suppl:268–72.
58. *Kazuko Nishimura K, Kagaya H, Shibata S i sur.* Accuracy of Dysphagia Severity Scale rating without using videoendoscopic evaluation of swallowing. Jpn J Compr Rehabil Sci 2015;6:124–8.
59. *Perry L.* Screening swallowing function of patients with acute stroke. Part one: identification, implementation and initial evaluation of a screening tool for use by nurses. J Clin Nurs 2011;10:463–73.
60. *De Pippo KL, Holas MA, Reding MJ.* Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. Arch Neurol 1992;49(12): 1259–61.
61. *Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group.* Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr 2003;22: 321–36.
62. *Donini LM, Savina C, Rosano A i sur.* MNA predictive value in the follow-up of geriatric patients. J Nutr Health Aging 2003;7:282–93.
63. *Guigoz Y, Vellas B.* The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation. Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme 1999;1:3–11.
64. *Bauer JM, Vogl T, Wicklein S, Trogner J, Muhlberg W, Sieber CC.* Comparison of Mini Nutritional Assessment, subjective global assessment and nutritional risk screening (NRS 2002) for nutritional screening and assessment in geriatric hospital patients. Z Gerontol Geriatr 2005;38:322–7.
65. *NNI (2016) Mini Nutritional Assessment.* NNI – Nestle Nutrition Institute. Dostupno na: http://www.mna-elderly.com. Datum pristupa: 17. lipnja 2016.
66. *Weekes CE, Elia M, Emery PW.* The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). Clin Nutr 2004;23:1104–1112.
67. *Bauer JM.* Nutrition in the elderly, nutritional screening and assessment – Oral refeeding. E Spen Eur E J Clin Nutr Metab 2009;4: e72–e76.
68. *Šepec S.* Kompetencije medicinskih sestara opće zdravstvene njege. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2011.
69. *Hrvatska komora fizioterapeuta.* Protokoli postupanja i evaluacija u fizioterapiji. Dostupno na: http://www.hkf.hr/Propisiobrascidokumenti/tabid/62/Default.aspx.
70. *Grajić MM, Matanović DD, Railić ZK, Vukašinović M, Mustur DV, Milovanović AN.* Rehabilitacija pacijenata sa disfagijom. Acta Chir Iugosl 2009;56(3):90–4.
71. *Prosiegel M, Heintze M, Wagner-Sonntag W, Hannig C, Wuttge-Hannig A, Yassouridis A.* Schluckstörungen bei neurologischen Patienten: Eine prospektive Studie zu Diagnostik, Störungsmustern, Therapie und Outcome. Nervenarzt 2002;73:364–70.
72. *Robbins J, Butler SG, Daniels SK i sur.* Swallowing and dysphagia rehabilitation: translating principles of neural plasticity into clinically oriented evidence. J Speech Lang Hear Res 2008;51(1):276–300.
73. *Bisch EM, Logemann JA, Rademaker AW, Kahrilas PJ, Lazarus CL.* Pharyngeal effects of bolus volume, viscosity and temperature in patients with dysphagia resulting from neurologic impairment and in normal subjects. J Speech Hear Res 1994;37:1041–49.
74. *Howle AA, Baguley IJ, Brown L.* Management of Dysphagia Following Traumatic Brain Injury. Curr Phys Med Rehabil Rep 2014;2:219–30.
75. *Sumi Y.* The significance of oral care in dysphagia patients. Nihon Ronen Igakkai Zasshi 2013;50(4):465–8.
76. *Ueda K.* Preventing Aspiration Pneumonia by Oral Health Care. Japan Med Associat J 2011;54(1):39–43.
77. *Yoneyama T, Yoshida M, Ohrui T i sur.* Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. J Am Geriatr Soc 2002;50(3):430–3.
78. *Seedat J, Penn C.* Implementing oral care to reduce aspiration pneumonia amongst patients with dysphagia in a South African setting. S Afr J Commun Disord 2016;63(1):1–11.
79. *Freed ML, Freed L, Chatburn RL, Christian M.* Electrical stimulation for swallowing disorders caused by stroke. Respir Care 2001;46(5): 466–74.
80. http://www.djoglobal.com/sites/default/files/vitalstim/FDA_VitalStim_clearance_letter.pdf. Datum pristupa: 28. listopada 2016.
81. *Miller S, Jungheim M, Kühn D, Ptok M.* Electrical Stimulation in Treatment of Pharyngolaryngeal Dysfunctions. Folia Phoniatr Logop 2013; 65:154–168.
82. *Lee HY, Hong JS, Lee KC, Shin YK, Cho SR.* Changes in Hyolaryngeal Movement and Swallowing Function After Neuromuscular Electrical Stimulation in Patients With Dysphagia. Ann Rehabil Med 2015;39 (2):199–209. doi: 10.5535/arm.2015.39.2.199.
83. *Langdon C, Blacker D.* Dysphagia in Stroke: A New Solution. Stroke Research and Treatment 2010;2010:570403. doi:10.4061/2010/570403.
84. *Lim K-B, Lee H-J, Yoo J, Kwon Y-G.* Effect of Low-Frequency rTMS and NMES on Subacute Unilateral Hemispheric Stroke With Dysphagia. Annals of Rehabilitation Medicine 2014;38(5):592–602. doi: 10.5535/arm.2014.38.5.592.
85. *Lee KW, Kim SB, Lee JH, Lee SJ, Ri JW, Park JG.* The Effect of Early Neuromuscular Electrical Stimulation Therapy in Acute/Subacute Ischemic Stroke Patients With Dysphagia. Annals of Rehabilitation Medicine 2014;38(2):153–159. doi: 10.5535/arm.2014.38.2.153.
86. *Park J-S, Kim H-J, Oh D-H.* Effect of tongue strength training using the Iowa Oral Performance Instrument in stroke patients with dysphagia. J Phys Ther Sci 2015;27(12):3631–34. doi: 10.1589/jpts.27.3631.
87. *Yeates EM, Molfenter SM, Steele CM.* Improvements in tongue strength and pressure-generation precision following a tongue-pressure training protocol in older individuals with dysphagia: Three case reports. Clin Interv Aging 2008;3(4):735–47.
88. *Robbins J, Kays SA, Gangnon RE, Hind JA, Hewitt AL, Gentry LR, Taylor AJ.* The effects of lingual exercise in stroke patients with dysphagia. Arch Phys Med Rehabil 2007;88(2):150–8. doi: 10.1016/j.apmr.2006.11.002.
89. *Ellis AC, Rosenfeld J.* Which equation best predicts energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis? J Am Diet Assoc 2011;111(11): 1680–7.
90. *Pratley RE, Salbe AD, Ravussin E, Caviness JN.* Higher sedentary energy expenditure in patients with Huntington's disease. Ann Neurol 2000;47(1):64–70.
91. *Cushing ML, Traviss KA, Calne SM.* Parkinson's disease: implications for nutritional care. Can J Diet Pract Res 2002;63(2):81–7.
92. *Crary MA, Groher ME.* Reinstituting oral feeding in tube-fed adult patients with Dysphagia. Nutr Clin Pract 2006;21:576–86.
93. *Atherton M, Bellis-Smith N, Cichero JAY, Suter M.* Texture-modified foods and thickened fluids as used for individuals with dysphagia: Australian standardised labels and definitions. Nutr Diet 2007;64:53–76.

94. INDI & IASLT (2009) Irish consistency descriptors for modified fluids and food. INDI – Irish Nutrition and Dietetic Institute & IASLT – Irish Association of Speech & Language Therapists. Dostupno na: http://www.iaslt.ie/info/policy.php. Datum pristupa: 17. lipnja 2016.
95. *Ministry of Health, Labour and Welfare.* Food for special dietary uses. Japanese Government; 2009.
96. NZSTA & NZDA (2007) Standards and definitions for texture modified foods and fluids. NZSTA – New Zealand Speech Therapy Association & NZDA – New Zealand Dietetic Association. Dostupno na: http://www.speechtherapy.org.nz/infoSLTs/guidelines.position.papers/standards-definitions-for-texture-modified-foods-and-fluids. Datum pristupa: 12. veljače 2013.
97. *Wendin K, Ekman S, Bülow M i sur.* Objective and quantitative definitions of modified food textures based on sensory and rheological methodology. Food Nutr Res 2010;54:5134–44.
98. NPSA, RCSLT, BDA, NNNG & HCA(2011) Dysphagia diet food texture descriptions. National Patient Safety Agency, Royal College Speech and Language Therapists, British Dietetic Association, National Nurses Nutrition Group, Hospital Caterers Association. Dostupno na: http://www.ndr-uk.org/Generalnews/dysphagia-diet-food-texture-descriptors.html. Datum pristupa: 29. travnja 2011.
99. *National dysphagia diet: standardization for optimal care.* Chicago: American Dietetic Association; 2002.
100. IDDSI (2016) The IDDSI Framework and Descriptors. IDDSI – International Dysphagia Diet Standardization Initiative. Dostupno na: http://iddsi.org/framework/. Datum pristupa: 17. srpnja 2016.
101. *Clave P, Terré R, De Kraa M, Serra M.* Approaching oropharyngeal dysphagia. Rev Esp Enferm Dig 2004:96:119-31.
102. *Clave P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M.* Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. Clin Nutr 2008;27(6): 806–15.
103. *Ekberg O.* Dysphagia. Medical Radiology. Diagnostic Imaging. Berlin: Springer; 2012. doi: 10.1007/978-3-642-17887-0.
104. *Vivanti AP, Campbell KL, Suter MS, Hannan-Jones MT, Hulcombe JA.* Contribution of thickened drinks, food and enteral and parenteral fluids to fluid intake in hospitalised patients with dysphagia. J Hum Nutr Diet 2009;22(2):148–55.
105. *Cichero JAY.* Thickening agents used for dysphagia management: effect on bioavailability of water, medication and feelings of satiety. Nutr J 2013;12:54.
106. *Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G i sur.* ESPEN guidelines on nutrition in dementia. Clin Nutr 2015;34:1052–73.
107. *Frisoli JA, De Paula AP, Feldman D, Nasri F.* Subcutaneous hydration by hypodermoclysis. A practical and low cost treatment for elderly patients. Drugs Aging 2000;16:313–9.
108. *Sasson M, Shvartzman P.* Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. Am Fam Phys 2001;64(9):1575–8.
109. *Armstrong LE.* Assessing hydration status: the elusive gold standard. J Am Coll Nutr 2007;5(Suppl 26):575–84.
110. *Sobotka L.* Basics in Clinical Nutrition. Prag: ESPEN i Galen; 2000.
111. *Lochs H, Allison SP, Meier R i sur.* Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. Clin Nutr 2006;25(2):180–6.
112. *Kolaček S, Krznarić Ž.* Parenteralna i enteralna prehrana u kliničkoj praksi. Zagreb: Znanje; 2000.
113. *Krznarić Ž, Vranešić D.* Pripravci u enteralnoj prehrani danas (praktične smjernice). Medicina 2003;42(4):269–73.
114. *Bakheit A.* Management of neurogenic dysphagia. Postgrad Med J 2001;77(913):694–9.
115. *Lochs H, Valentini L, Schutz T i sur.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. Clin Nutr 2006;25:177e360.
116. *Löser C, Aschl G, Hébuterne X i sur.* ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr 2005;24(5):848–61.
117. *Australian Society of Parenteral and Enteral Nutrition.* Clinical practice guidelines: Home enteral nutrition in Australia. 1997.
118. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).* Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: The Royal College of Surgeons of England; 2006, str. 1–247.
119. *Dennis MS, Lewis SC, Warlow C.* Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;365:764–72.
120. *Wirth R, Smoliner C, Jäger M, Warnecke T, Leischker AH, Dziewas R.* Guideline clinical nutrition in patients with stroke. Exp Transl Stroke Med 2013;5(1):14.
121. *Körner S, Hendricks M, Kollewe K i sur.* Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. BMC Neurology 2013;13:84.
122. *Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G i sur.* ESPEN guidelines on nutrition in dementia. Clin Nutr 2015;34(6):1052–1073.
123. *Ganzini L.* Artificial nutrition and hydration at the end of life: ethics and evidence. Palliat Support Care 2006;4:135–43.
124. *Sampson EL, Candy B, Jones L.* Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:1–25.
125. *Klek S, Szybinski P, Sierzega M i sur.* Commercial enteral formulas and nutrition support teams improve the outcome of home enteral tube feeding. JPEN 2011;35:380–5.
126. *Klek S, Hermanowicz A, Dziwiszek G i sur.* Home enteral nutrition reduces complications, length of stay, and health care costs: results from a multicenter study. Am J Clin Nutr 2014;100(2):609–15.
127. *Paccagnella A, Baruffi C, Pizzolato D i sur.* Home enteral nutrition in adults: a five-year (2001–2005) epidemiological analysis. Clin Nutr 2008;27(3):378–85.

* * *

Vijesti
News

Suvremeni značaj crijevne mikrobiote u digestivnoj medicini

Multidisciplinarni pristup u svakodnevnom radu i perioperativnom liječenju

Sveti Martin na Muri, Hotel Golfer
24. – 26. studenoga 2017.

Organizatori: Hrvatsko društvo za digestivnu kirurgiju HLZ-a
Hrvatsko gastroenterološko društvo

Tehnički organizator: Btravel d.o.o.
ivana.sabanovic-uzelac@btravel.pro

VAŽNOST NEZADOVOLJSTVA TIJELOM U RANOJ I KASNOJ ADOLESCENCIJI

IMPORTANCE OF BODY DISSATISFACTION IN EARLY AND LATE ADOLESCENCE

INJA ERCEG, GORDANA KUTEROVAC JAGODIĆ*

Deskriptori: Slika tijela – psihologija; Osobno zadovoljstvo; Samopoimanje; Pubertet – psihologija; Adolescentna psihologija; Ankete i upitnici; Dobni faktori; Spolni faktori

Sažetak. Važnost slike tijela odnosi se na važnost koju osoba pridaje svojemu tjelesnom izgledu i, uz nezadovoljstvo tijelom kao subjektivnu negativnu procjenu vlastitoga tjelesnog izgleda, dijelova tijela ili tjelesnih karakteristika, snažan je rizični čimbenik razvoja poremećaja hranjenja. Cilj istraživanja bio je ispitati spolne i dobne razlike, odnosno razlike između djevojaka i mladića u ranoj i kasnoj adolescenciji, u nezadovoljstvu tijelom i važnosti slike tijela te njihovim aspektima. 1056 učenica i učenika 5., 6. i 7. razreda osnovnih (M = 12,21; SD = .95) te 3. i 4. razreda srednjih škola (M = 17,15; SD = .60) ispunilo je dvije ljestvice prevedene i prilagođene verzije *Inventara slike tijela i promjene tjelesnog izgleda* (Ricciardelli i McCabe, 2002). Nezadovoljstvo tijelom i različitim aspektima tjelesnog izgleda općenito je veće kod djevojaka nego u mladića te u kasnoj nego u ranoj adolescenciji kod adolescenata obaju spolova. Slika tijela u ranoj je adolescenciji važnija mladićima, a u kasnoj djevojkama, dok je čvrstoća mišića i u ranoj i u kasnoj adolescenciji važnija mladićima.

Descriptors: Body image – psychology; Personal satisfaction; Self concept; Puberty – psychology; Psychology, adolescent; Surveys and questionnaires; Age factors; Sex factors

Summary. Body image importance refers to the importance that a person places on his/her physical appearance and along with the body dissatisfaction, that represents a person's negative evaluation of her or his own body, is a strong risk factor for eating disorders. The aim of this study was to determine gender differences, as well as the differences between girls and boys in early and late adolescence in body dissatisfaction and body image importance. 1056 elementary and high school students aged 10 to 19 filled in the modified *Body Image and Body Change Questionnaire* (McCabe & Ricciardelli, 2002). Levels of body dissatisfaction and dissatisfaction with different body aspects are generally higher in girls than boys and in late than in early adolescence in both sexes. Body image is more important to boys in early and to girls in late adolescence, whereas muscle strength and size is more important to boys in both early and late adolescence.

Liječ Vjesn 2017;139:136–143

Slika tijela odnosi se na subjektivnu predodžbu osobe o vlastitome tjelesnom izgledu odražavajući percepciju, stajališta, misli i osjećaje vezane uz vlastito tijelo, i uz tjelesni izgled u cjelini i uz specifična područja i dijelove tijela.[1] Slika tijela nije statična,[2] nego je određena složenom interakcijom unutrašnjih (bioloških i psiholoških) i vanjskih (kulturalnih i socijalnih) čimbenika.[2–4] *Nezadovoljstvo tijelom*, kao jedan od aspekata slike tijela, jest subjektivna negativna procjena vlastitoga tjelesnog izgleda, dijelova tijela ili tjelesnih karakteristika.[1,3] Ono može biti od blagog nezadovoljstva nekim dijelovima tijela sve do ekstremnog podcjenjivanja vlastitog tijela u cjelini. Raskorak između percipiranog i idealnoga tjelesnog izgleda leži u srži nezadovoljstva tijelom.[5] Što je raskorak veći, veće je i nezadovoljstvo tijelom. Neki autori nezadovoljstvo tijelom definiraju i kao poremećaj slike tijela. Tako, primjerice, Johnson i Connors[6] navode da se nezadovoljstvo tijelom može smatrati patološkim kada se javlja istodobno s problemima u drugim područjima funkcioniranja osobe, npr., kada utječe na osjećaj vlastite neefikasnosti i nekompetentnosti. Ipak, nezadovoljstvo tijelom javlja se kod znatnog dijela nekliničke populacije.[7]

Svijest o tijelu, gledajući iz razvojne perspektive, rano se razvija. Iako je većina djece zadovoljna svojim tijelom,[8] nalazi nekih istraživanja pokazuju da djeca već u dobi od šest godina izražavaju nezadovoljstvo nekim aspektima svojega tijela i zabrinutost zbog tjelesne težine,[9,10] koji se s dobi povećavaju. U adolescenciji raskorak između percipiranog i idealnoga tjelesnog izgleda postaje izraženiji, što ovo razdoblje čini posebno osjetljivim za razvoj nezadovoljstva tijelom u odnosu prema drugim razdobljima razvoja. Adolescenti obaju spolova procjenjuju vlastito tijelo i njegovu privlačnost, ali i tjelesni izgled i privlačnost tijela drugih osoba. Tijekom djetinjstva spolne razlike u nezadovoljstvu tijelom gotovo da ne postoje,[8] međutim, ulaskom u pubertet tjelesne promjene imaju različite posljedice na sliku tijela kod djevojaka i mladića. Naime, promjene u obliku i veličini tijela kod adolescentnih su djevojaka praćene porastom tjelesne težine i nakupljanjem tjelesne masnoće na struku, bokovima, bedrima i stražnjici koje djevojke često doživljavaju negativno jer ih udaljavaju od ideala mršavosti.[11,12]

* **Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet, Sveučilište u Zagrebu** (dr. sc. Inja Erceg, prof. psih.; prof. dr. sc. Gordana Kuterovac Jagodić, prof. psih.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Erceg, Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Ivana Lučića 3, 10000 Zagreb, e-mail: inerceg@ffzg.hr

Primljeno 25. studenoga 2016., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

Prema rezultatima brojnih istraživanja, kod djevojaka je tijekom adolescencije vidljiv porast nezadovoljstva tijelom.[11,13–20] S druge strane, pubertalne promjene kod mladića uključuju smanjenje tjelesne masnoće, širenje ramena i dobivanje na mišićnoj masi, što ih u većoj mjeri približava idealu mišićavosti.[21] Međutim, rezultati nešto rjeđih istraživanja nezadovoljstva tijelom kod mladića nisu potpuno konzistentni. Naime, neka istraživanja upućuju na smanjenje njihova nezadovoljstva tijelom tijekom adolescencije,[11,15,17,18,22] dok prema rezultatima drugih istraživanja, kod mladića, kao i kod djevojaka, dolazi do povećanja nezadovoljstva tijelom tijekom ovoga razvojnog razdoblja.[13,14,23] Također, nalazi mnogih istraživanja upućuju na visoku prevalenciju preokupacije i zabrinutosti zbog tjelesnog izgleda, tjelesne težine te veličine i/ili oblika tijela kod adolescenata obaju spolova.[14,24,25] Stoga se čini da neuspjeh u dostizanju nametnutog ideala tjelesnog izgleda može voditi do nastanka i razvoja nezadovoljstva tijelom neovisno o spolu adolescenta.[17]

Uloga važnosti slike tijela, odnosno važnosti koju osoba pridaje svojemu tjelesnom izgledu u istraživanjima slike tijela često je zanemarena.[26] Prema istraživačicama L. A. Ricciardelli i M. P. McCabe,[25] informacija o tome da osoba želi imati drugačiju veličinu i/ili oblik tijela u odnosu prema sadašnjemu nije sama po sebi presudna za nezadovoljstvo tijelom, već snažnu ulogu pritom ima važnost koju tomu pridaje. Na taj način važnost vlastitoga tjelesnog izgleda može utjecati na (ne)zadovoljstvo tijelom, kao i na druga područja života. Ako osoba ne pridaje veliku važnost tomu kako izgleda, manje je vjerojatno da će njezin tjelesni izgled utjecati na njezin osjećaj vlastite vrijednosti, čak ako njime nije zadovoljna.[25] Ulaskom u razvojno razdoblje adolescencije djevojke i mladići postaju svjesniji samih sebe, a često drastične promjene u tjelesnom izgledu i izgledu pojedinih dijelova tijela zauzimaju vrlo važnu i istaknutu ulogu u njihovu životu.[18,27,28] Budući da su sociokulturalni pritisci na djevojke i mladiće prema idealnom izgledu ženskog i muškog tijela različiti, pri čemu se djevojkama diktira mršavost, a mladićima mišićavost tijela, čini se da je bitno razlikovati važnost koju djevojke i mladići pridaju različitim karakteristikama svojega tjelesnog izgleda (npr., važnost tjelesne težine ili važnost čvrstoće i/ili veličine mišića). Istraživanja spolnih i dobnih razlika u važnosti slike tijela tijekom adolescencije rijeđa su, a njihovi rezultati nedovoljno konzistentni. Prema nalazima nekih istraživanja, adolescentice pridaju veću važnost svojemu tjelesnom izgledu nego adolescenti,[29] dok neka istraživanja ne nalaze spolne razlike.[30] Istraživanja na predadolescentima nalaze da dječaci u odnosu prema djevojčicama pridaju veću važnost mišićavosti svojega tijela,[31,32] no nalazi o spolnim razlikama u pridavanju važnosti tjelesnoj težini nisu posve jednoznačni. Naime, prema istraživačicama M. P. McCabe i L. A. Ricciardelli,[33] djevojčice pridaju veću važnost svojoj tjelesnoj težini, dok prema rezultatima drugog istraživanja, nema spolnih razlika.[34]

S obzirom na nejednoznačnost rezultata istraživanja spolnih i dobnih razlika u nezadovoljstvu tijelom i važnosti slike tijela u razdoblju adolescencije, cilj ovog istraživanja bio je ispitati razlike između djevojaka i mladića u ranoj i kasnoj adolescenciji u vezi s nezadovoljstvom tijelom i važnosti slike tijela te njihovim pojedinim aspektima.

Metodologija

Sudionici

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 1056 učenica i učenika osnovnih i srednjih škola koji su činili dvije dobne skupine (rana i kasna adolescencija). Poduzorak adolescenata u ranoj adolescenciji činio je 40,7% (n = 430) cjelokupnog uzorka. U nj su bili uključeni učenice i učenici petih, šestih i sedmih razreda osnovnih škola s područja Zagreba, Velike Gorice i Dugog Sela dobnog raspona od 10 do 14 godina (M = 12,21; SD = .95; 47,1% djevojaka, 52,9% mladića). Poduzorak adolescenata u kasnoj adolescenciji činio je 59,3% (n = 626) cjelokupnog uzorka, a sastojao se od učenica i učenika trećih i četvrtih razreda srednjih škola s područja grada Zagreba i Velike Gorice dobnog raspona od 16 do 19 godina (M = 17,15; SD = .60; 58,2% djevojaka, 41,8% mladića).

Mjerni instrumenti

Za procjenu nezadovoljstva tijelom i važnosti slike tijela primijenjene su dvije ljestvice prevedene i prilagođene verzije *Inventara slike tijela i promjene tjelesnog izgleda* (*Body Image and Body Change Inventory*) uz dopuštenje autorica L. A. Ricciardelli i M. P. McCabe.[35] Ljestvice su prevedene na hrvatski jezik metodom dvostrukog prijevoda te su učinjene potrebne prilagodbe. Ljestvicama *Zadovoljstvo tijelom* i *Važnost slike tijela* dodane su čestice za procjenu nezadovoljstva i važnosti tjelesne visine, čvrstoće mišića te izgleda stražnjice i struka s obzirom na to da u originalnoj verziji oni nisu zastupljeni, a dio su preokupacija tjelesnim izgledom adolescenata. Prilagođena ljestvica *Zadovoljstvo tijelom* sadržava 14 čestica pri čemu prvih pet mjeri zasebne aspekte zadovoljstva tijelom (zadovoljstvo tjelesnom težinom, tjelesnom visinom, oblikom tijela, veličinom i snagom mišića te čvrstoćom mišića), a preostalih devet čestica stupanj u kojem je osoba zadovoljna izgledom pojedinih dijelova svojega tijela (bokovima, stražnjicom, bedrima, prsnim košem/prsima, trbuhom, strukom, ramenima, nogama i rukama). Sudionici odgovaraju na skali Likertova tipa od pet stupnjeva: od 1 = *jako nezadovoljan/na* do 5 = *jako zadovoljan/na*. Ljestvica omogućuje dobivanje pojedinačnih rezultata o zadovoljstvu tjelesnom težinom, tjelesnom visinom, oblikom tijela, veličinom i snagom mišića te čvrstoćom mišića, kao i ukupnog rezultata koji označava mjeru općeg zadovoljstva tijelom, a izračunava se kao jednostavna linearna kombinacija procjena sudionika na svih 14 čestica. Viši rezultat upućuje na veće zadovoljstvo tijelom. Pouzdanost tipa unutarnje konzistencije ove ljestvice na našem uzorku iznosi α = .92.

Ljestvica *Važnost slike tijela*, kao i prethodna ljestvica, sadržava 14 čestica od kojih prvih pet mjeri koliku važnost osoba pridaje pojedinim aspektima tjelesnog izgleda (važnost tjelesne težine, tjelesne visine, oblika tijela, veličine i snage mišića te njihove čvrstoće). Preostalih devet čestica mjeri koliku važnost osoba pridaje izgledu pojedinih dijelova svojega tijela, a ispituju se isti dijelovi tijela kao i u prethodno opisanoj ljestvici *Zadovoljstvo tijelom*. Sudionici na svaku česticu odgovaraju na skali Likertova tipa od pet stupnjeva*:* od 1 = *uopće nije važno* do 5 = *jako važno*. Ljestvica omogućuje dobivanje pojedinačnih rezultata o važnosti tjelesne težine, tjelesne visine, oblika tijela, veličine i snage mišića te njihove čvrstoće, kao i ukupnog rezultata koji označava mjeru važnosti slike tijela, a izračunava se kao jednostavna linearna kombinacija procjena sudionika na svih 14 čestica. Pouzdanost tipa unutarnje konzistencije ljestvice *Važnost slike tijela* na našem uzorku iznosi α = .92.

Postupak

Ovo istraživanje dio je šireg istraživanja različitih čimbenika nezadovoljstva tijelom u adolescenciji. Prije početka

njegove provedbe zatražena su odobrenja od mjerodavnih tijela i institucija. Na osnovi uvida u nacrt i plan provedbe istraživanja te u sve mjerne instrumente i postupke istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo za istraživanja s ljudima Odsjeka za psihologiju Filozofskog fakulteta u Zagrebu koje jamči da istraživanje udovoljava etičkim načelima propisanima Etičkim kodeksom Hrvatske psihološke komore. Na temelju mišljenja Agencije za odgoj i obrazovanje suglasnost za provedbu istraživanja dalo je i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske.

Nakon prikupljenih odobrenja mjerodavnih tijela i institucija molbe za provedbu istraživanja s opisom cilja i postupka istraživanja poslane su ravnateljima osnovnih i srednjih škola u kojima se istraživanje planiralo provoditi. Nakon pozitivnog očitovanja ravnateljâ, uz suradnju sa školskim psiholozima dogovoreni su termini roditeljskih sastanaka u osnovnim školama, a potom i termini testiranja u osnovnim i srednjim školama. Ispitivanje je provedeno u školi grupno u više od 50 razrednih odjeljenja za vrijeme sata razrednika ili redovite nastave. Prije primjene upitnika učenicima je objašnjena svrha istraživanja te je naglašeno da je ono potpuno anonimno. Učenici su zamoljeni za suradnju i iskrenost pri odgovaranju uz napomenu o mogućnosti odustajanja u bilo kojem trenutku bez posljedica. Ispunjavanje upitnika trajalo je 20-ak minuta.

Statističke metode

Sve analize rezultata (deskriptivni podaci za istraživačke varijable, kao i multivarijatne analize varijance) provedene su s pomoću računalnog programa za statističku obradu podataka SPSS 11.5.0.[36] Radi utvrđivanja spolnih i dobnih razlika u nezadovoljstvu tijelom i važnosti slike tijela (linearne kombinacije zavisnih varijabla) provedene su multivarijatne analize varijance sa spolom i dobi kao nezavisnim varijablama te njihovom interakcijom.

Tablica 1. Rezultati multivarijatne analize varijance za varijablu nezadovoljstvo tijelom – glavni multivarijatni efekti spola i dobi te njihov glavni interakcijski efekt (N = 1056)

Table 1. Results of the multivariate analysis of variance for body dissatisfaction – main effects of gender and age and their interaction (N=1056)

	Λ	F	df_1	df_2
Spol/Gender	.93	11,26**	1	1055
Dob/Age	.88	21,82**	1	1055
Spol × Dob/Gender × Age	.98	3,69*	1	1055

Napomena/Note: Λ = Wilksova lambda/Wilks' lambda; F = F-omjer/F-value; *df* = stupnjevi slobode/degrees of freedom; * $p < .01$; ** $p < .001$

Rezultati

Kako bi se dobili rezultati o nezadovoljstvu tijelom i njegovim pojedinim aspektima, procjene sudionika na svim su česticama ljestvice Zadovoljstvo tijelom rekodirane u svoje inverzne vrijednosti. Varijable nezadovoljstvo tijelom i važnost slike tijela izračunane su kao jednostavna linearna kombinacija procjena na svih 14 čestica u svakoj od upotrijebljenih ljestvica. Za ispitivanje spolnih i dobnih razlika u nezadovoljstvu tijelom i važnosti slike tijela provedene su multivarijatne analize varijance sa spolom i dobi kao nezavisnim varijablama (spol × dob (2 × 2)).

Multivarijatna analiza varijance (spol × dob (2 × 2)) za varijable nezadovoljstva tijelom i njegovim aspektima (linearna kombinacija zavisnih varijabla nezadovoljstva tijelom, tjelesnom težinom, tjelesnom visinom, čvrstoćom mišića, veličinom i snagom mišića te oblikom tijela) pokazala je znatne glavne multivarijatne efekte spola i dobi te njihov glavni interakcijski efekt (tablica 1.). Na temelju značajnosti Wilksovih lambda u MANOVA-i utvrđeno je da je u analizi formirana kombinirana zavisna varijabla nezadovoljstva tijelom znatno povezana sa spolom i dobi sudionika, kao i s njihovom interakcijom. Rezultati odražavaju nisku povezanost između interakcije spola i dobi i kombinirane zavisne varijable nezadovoljstva tijelom ($\eta^2 = .02$). Nešto je viša povezanost spola i nezadovoljstva tijelom ($\eta^2 = .07$), a najveći se postotak varijance rezultata u linearnoj kombinaciji zavisnih varijabla može pripisati razlikama u dobi adolescenata ($\eta^2 = .12$). Dakle, može se zaključiti da nezadovoljstvo tijelom adolescenata najviše ovisi o njihovoj dobi, potom o spolu te naposljetku o interakciji spola i dobi.

Aritmetičke sredine (prosječne vrijednosti za česticu čiji se teoretski rasponi kreću od 1 do 5; inverzne vrijednosti procjena na ljestvici *Zadovoljstvo tijelom*) i standardne devijacije za varijable nezadovoljstva tijelom i njegovim aspektima prikazane su na tablici 2., a rezultati pojedinih analiza na tablici 3.

Rezultati multivarijatne analize varijance na univarijatnoj razini za varijablu nezadovoljstvo tijelom (i njegovim

Tablica 2. *Deskriptivni podaci na varijablama nezadovoljstvo tijelom (i njegovim aspektima) kod djevojaka i mladića u razdoblju rane i kasne adolescencije*

Table 2. Descriptive statistics for body dissatisfaction (and its aspects) in girls and boys in early and late adolescence

	Rana adolescencija/Early adolescence						Kasna adolescencija/Late adolescence					
	Djevojke Girls (n = 202)		Mladići Boys (n = 227)		Ukupno Total (n = 429)		Djevojke Girls (n = 364)		Mladići Boys (n = 261)		Ukupno Total (n = 625)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Nezadovoljstvo tijelom/Body dissatisfaction	2,19	.734	1,97	.704	2,08	.727	2,66	.704	2,35	.693	2,53	.715
Nezadovoljstvo tjelesnom težinom/Body weight dissatisfaction	2,43	1,207	2,32	1,174	2,37	1,187	2,76	1,164	2,42	1,104	2,62	1,144
Nezadovoljstvo tjelesnom visinom/Body height dissatisfaction	1,93	.987	1,82	.966	1,87	.987	2,12	1,088	2,02	1,088	2,08	1,057
Nezadovoljstvo čvrstoćom mišića/Muscle tone dissatisfaction	2,40	1,083	1,86	.946	2,13	1,037	2,95	1,001	2,49	.930	2,76	.999
Nezadovoljstvo veličinom i snagom mišića /Muscle size and strength dissatisfaction	2,54	1,111	2,09	1,001	2,31	1,079	2,78	.980	2,67	.988	2,73	.987
Nezadovoljstvo oblikom tijela /Body shape dissatisfaction	2,27	1,072	2,00	1,057	2,13	1,075	2,63	1,049	2,36	.948	2,52	1,009

Napomena/Note: n = broj sudionika u poduzorcima/number of participants in subsamples; M = aritmetička sredina/mean; SD = standardna devijacija/standard deviation.

Tablica 3. Rezultati multivarijatne analize varijance za varijablu nezadovoljstva tijelom (i njegovim aspektima) sa spolom i dobi kao nezavisnim varijablama te njihovom interakcijom (N = 1056)

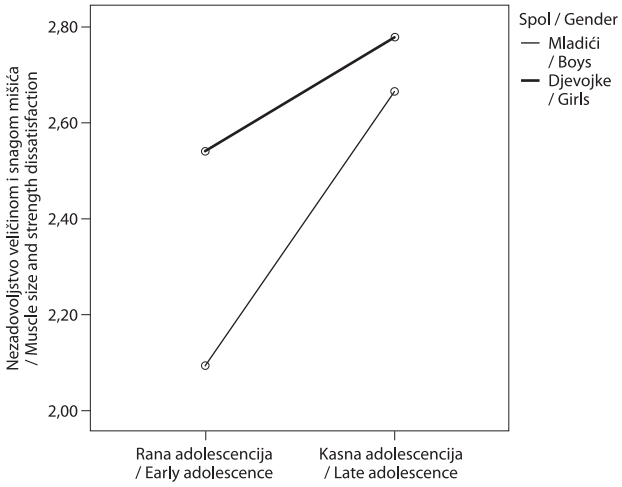
Table 3. Results of the multivariate analysis of variance for body dissatisfaction (and its aspects) with gender and age as independent variables and their interaction (N=1056)

		df	F
Spol /Gender	Nezadovoljstvo tijelom /Body dissatisfaction	1	31,98**
	Nezadovoljstvo tjelesnom težinom /Body weight dissatisfaction	1	8,26*
	Nezadovoljstvo tjelesnom visinom /Body height dissatisfaction	1	2,09
	Nezadovoljstvo čvrstoćom mišića /Muscle tone dissatisfaction	1	58,48**
	Nezadovoljstvo veličinom i snagom mišića/Muscle size and strength dissatisfaction	1	17,33**
	Nezadovoljstvo oblikom tijela /Body shape dissatisfaction	1	16,56**
Dob /Age	Nezadovoljstvo tijelom /Body dissatisfaction	1	81,21**
	Nezadovoljstvo tjelesnom težinom /Body weight dissatisfaction	1	7,59*
	Nezadovoljstvo tjelesnom visinom /Body height dissatisfaction	1	8,12*
	Nezadovoljstvo čvrstoćom mišića /Muscle tone dissatisfaction	1	80,42**
	Nezadovoljstvo veličinom i snagom mišića/Muscle size and strength dissatisfaction	1	36,01**
	Nezadovoljstvo oblikom tijela /Body shape dissatisfaction	1	27,30**
Spol × Dob /Gender × Age	Nezadovoljstvo tijelom /Body dissatisfaction	1	.72
	Nezadovoljstvo tjelesnom težinom /Body weight dissatisfaction	1	2,43
	Nezadovoljstvo tjelesnom visinom /Body height dissatisfaction	1	.01
	Nezadovoljstvo čvrstoćom mišića /Muscle tone dissatisfaction	1	.35
	Nezadovoljstvo veličinom i snagom mišića/Muscle size and strength dissatisfaction	1	6,12*
	Nezadovoljstvo oblikom tijela /Body shape dissatisfaction	1	.00

Napomena/Note: F = F-omjer/F-value; *df* = stupnjevi slobode/degrees of freedom; * $p < .01$; ** $p < .001$

aspektima) prikazani su na tablici 3. Za značajan multivarijatni efekt spola u MANOVA-i zaslužne su spolne razlike na univarijatnoj razini u varijablama nezadovoljstvo tijelom, nezadovoljstvo tjelesnom težinom, čvrstoćom, veličinom i snagom mišića te oblikom tijela. Djevojke su u odnosu prema mladićima nezadovoljnije svim navedenim aspektima tjelesnog izgleda. Na univarijatnoj razini jedini aspekt nezadovoljstva tijelom kod kojeg se nije pokazao značajan glavni efekt spola jest nezadovoljstvo tjelesnom visinom. Za značajan multivarijatni efekt dobi zaslužne su dobne razlike na univarijatnoj razini za sve ispitane varijable nezadovoljstva tijelom. Nezadovoljstvo tijelom, kao i nezadovoljstvo svim njegovim aspektima veće je u kasnoj nego u ranoj adolescenciji. Međutim, potrebno je napomenuti da prosječno nezadovoljstvo tijelom, kao i nezadovoljstvo svim ispitanim aspektima tjelesnog izgleda kod djevojaka i mladića iznosi između 1,82 i 2,95 na ljestvici od 1 (jako zadovoljan/na) do 5 (jako nezadovoljan/na), što upućuje na nisko do umjereno nezadovoljstvo tijelom.

Interakcija glavnih efekata spola i dobi na univarijatnoj razini značajna je samo za varijablu nezadovoljstvo veličinom i snagom mišića. Iako su djevojke općenito nezadovoljnije veličinom i snagom svojih mišića od mladića i u ranoj i u kasnoj adolescenciji, kod mladića je u kasnoj adolescenciji nezadovoljstvo ovim aspektom tjelesnog izgleda znatno veće nego u ranoj, dok je kod djevojaka ta razlika manja. Spolne razlike u nezadovoljstvu veličinom i snagom mišića u ranoj su adolescenciji mnogo veće nego u kasnoj. Interakcija spola i dobi na nezadovoljstvo veličinom i snagom mišića prikazana je na slici 1.



Slika 1. Interakcijski efekt spola i dobi na nezadovoljstvo veličinom i snagom mišića

Figure 1. Interaction effect of gender and age on dissatisfaction with muscle size and strength

Multivarijatna analiza varijance za varijable važnosti slike tijela i njegovih aspekata pokazala je značajne glavne multivarijatne efekte spola i dobi te značajan glavni interakcijski efekt (tablica 4.). Na temelju značajnosti Wilksovih lambda u MANOVA-i utvrđeno je da je u analizi formirana kombinirana zavisna varijabla važnosti slike tijela (linearna kombinacija zavisnih varijabla važnosti slike tijela, tjelesne težine, tjelesne visine, čvrstoće mišića, veličine i snage mišića te oblika tijela) značajno povezana sa spolom i dobi sudionika, kao i s njihovom interakcijom. Rezultati odražavaju nisku povezanost između interakcije spola i dobi i kombinirane zavisne varijable važnosti slike tijela (η^2 = .02). Nešto je viša povezanost dobi i važnosti slike tijela (η^2 = .05), a najveći se postotak varijance rezultata u linearnoj kombinaciji zavisnih varijabla može pripisati razlikama u spolu adolescenata (η^2 = .28). Dakle, može se zaključiti da važnost slike tijela adolescenata najviše ovisi o njihovu spolu, potom o dobi te naposljetku o interakciji spola i dobi.

Tablica 4. Rezultati multivarijatne analize varijance za varijablu važnost slike tijela – glavni multivarijatni efekti spola i dobi te njihov glavni interakcijski efekt (N = 1056)

Table 4. Results of the multivariate analysis of variance for body image importance – main effects of gender and age and their interaction (N=1056)

	Λ	*F*	df_1	df_2
Spol/Gender	.72	63,62**	1	1055
Dob/Age	.95	7,68**	1	1055
Spol × Dob/Gender × Age	.98	3,56*	1	1055

Napomena/Note: Λ = Wilksova lambda/Wilks' lambda; *F* = F-omjer/F-value; *df* = stupnjevi slobode/degrees of freedom; * $p < .01$; ** $p < .001$

Tablica 5. Deskriptivni podaci na varijablama važnost slike tijela i njegovih aspekata kod djevojaka i mladića u razdoblju rane i kasne adolescencije
Table 5. Descriptive statistics for body image importance and its aspects in girls and boys in early and late adolescence

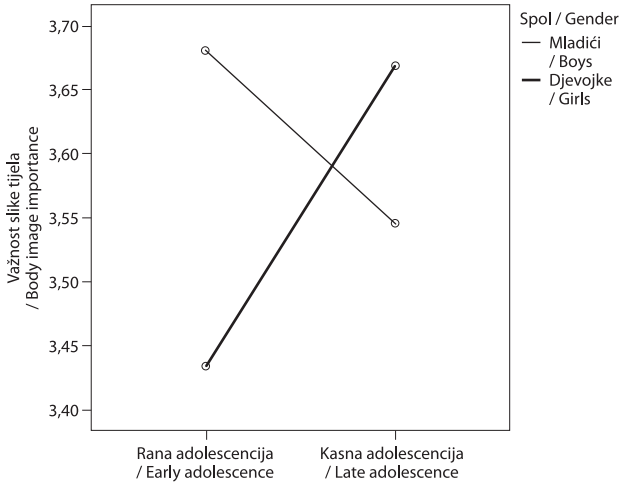
	Rana adolescencija/Early adolescence						Kasna adolescencija/Late adolescence					
	Djevojke Girls (n = 202)		Mladići Boys (n = 227)		Ukupno Total (n = 429)		Djevojke Girls (n = 364)		Mladići Boys (n = 261)		Ukupno Total (n = 625)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Važnost slike tijela/Body image importance	3,43	.948	3,68	.888	3,56	.924	3,67	.645	3,55	.825	3,62	.726
Važnost tjelesne težine/Body weight importance	3,83	1,036	3,73	1,131	3,78	1,102	3,83	.954	3,66	1,049	3,76	.993
Važnost tjelesne visine/Body height importance	3,48	1,111	3,88	1,146	3,69	1,153	3,26	1,038	3,56	1,113	3,38	1,079
Važnost čvrstoće mišića/Muscle tone importance	2,93	1,313	4,13	1,057	3,59	1,307	3,15	1,143	3,79	1,046	3,41	1,150
Važnost veličine i snage mišića /Muscle size and strength importance	3,00	1,294	4,19	1,084	3,60	1,339	2,95	1,124	3,84	1,040	3,32	1,180
Važnost oblika tijela/Body shape importance	3,94	1,130	4,05	1,078	3,99	1,133	4,20	.819	3,93	.966	4,09	.898

Napomena/Note: n = broj sudionika u poduzorcima/number of participants in subsamples; M = aritmetička sredina/mean; SD = standardna devijacija/ standard deviation

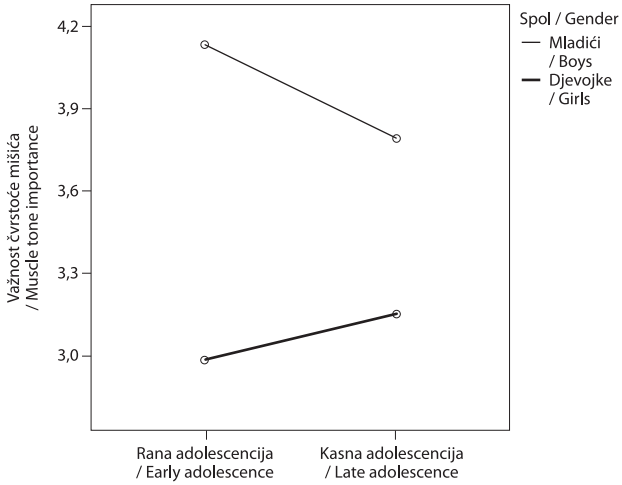
Tablica 6. Rezultati multivarijatne analize varijance za varijablu važnost slike tijela (i njegovih aspekata) sa spolom i dobi kao nezavisnim varijablama te njihovom interakcijom (N = 1056)
Table 6. Results of the multivariate analysis of variance for body image importance (and its aspects) with gender and age as independent variables and their interaction (N=1056)

		df	F
Spol /Gender	Važnost slike tijela /Body image importance	1	1,33
	Važnost tjelesne težine /Body weight importance	1	3,98
	Važnost tjelesne visine /Body height importance	1	23,48**
	Važnost čvrstoće mišića /Muscle tone importance	1	140,89**
	Važnost veličine i snage mišića /Muscle size and strength importance	1	204,88**
	Važnost oblika tijela /Body shape importance	1	1,48
Dob /Age	Važnost slike tijela /Body image importance	1	.87
	Važnost tjelesne težine /Body weight importance	1	.23
	Važnost tjelesne visine /Body height importance	1	13,76**
	Važnost čvrstoće mišića /Muscle tone importance	1	1,35
	Važnost veličine i snage mišića /Muscle size and strength importance	1	5,04
	Važnost oblika tijela /Body shape importance	1	1,13
Spol × Dob/ Gender × Age	Važnost slike tijela /Body image importance	1	12,00**
	Važnost tjelesne težine /Body weight importance	1	.18
	Važnost tjelesne visine /Body height importance	1	.39
	Važnost čvrstoće mišića /Muscle tone importance	1	11,45**
	Važnost veličine i snage mišića /Muscle size and strength importance	1	6,14
	Važnost oblika tijela /Body shape importance	1	8,22**

Napomena/Note: F = F-omjer/F-value; *df* = stupnjevi slobode/degrees of freedom; ** $p < .001$



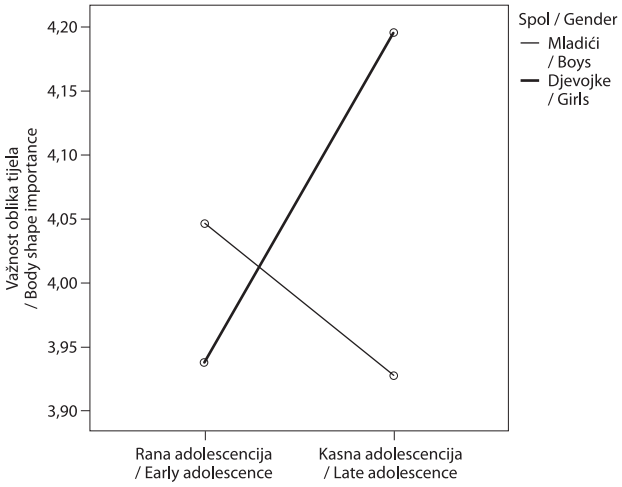
Slika 2. Interakcijski efekt spola i dobi na važnost slike tijela
Figure 2. Interaction effect of gender and age on body image importance



Slika 3. Interakcijski efekt spola i dobi na važnost čvrstoće mišića
Figure 3. Interaction effect of gender and age on importance of muscle tone

Aritmetičke sredine (prosječne vrijednosti za česticu čiji se teoretski rasponi kreću od 1 do 5) i standardne devijacije za varijable važnosti slike tijela i njegovih aspekata prikazane su na tablici 5., a rezultati pojedinih analiza na tablici 6.

Na tablici 6. prikazani su rezultati multivarijatne analize varijance na univarijatnoj razini za varijablu važnosti slike tijela (i njegovih aspekata). Za značajan multivarijatni efekt spola u MANOVA-i zaslužne su spolne razlike na univari-



Slika 4. Interakcijski efekt spola i dobi na važnost oblika tijela
Figure 4. Interaction effect of gender and age on importance of body shape

jatnoj razini u varijablama važnost tjelesne visine, važnost čvrstoće mišića te veličine i snage mišića pri čemu mladići ovim aspektima tjelesnog izgleda pridaju veću važnost nego djevojke. Za značajan multivarijatni efekt dobi zaslužne su dobne razlike na univarijatnoj razini za varijablu važnost tjelesne visine koja je važnija mlađim adolescentima nego starijima.

Interakcija glavnih efekata spola i dobi na univarijatnoj razini značajna je za varijable važnost slike tijela, čvrstoće mišića i oblika tijela. Dobne razlike u važnosti slike tijela, čvrstoće mišića i oblika tijela povezane su sa spolom adolescenta. Dok su u ranoj adolescenciji slika tijela i oblik tijela važniji mladićima, u kasnoj su adolescenciji oni važniji djevojkama. Iako je općenito čvrstoća mišića važnija mladićima nego djevojkama i u ranoj i u kasnoj adolescenciji, kod mladića je važnost čvrstoće mišića, kao i slike i oblika tijela veća u ranoj nego u kasnoj adolescenciji, dok je kod djevojaka važnost koju pridaju ovim aspektima svojega tjelesnog izgleda veća u kasnoj nego u ranoj adolescenciji. Interakcijski efekti spola i dobi na navedene varijable prikazani su na slikama 2., 3. i 4.

Rasprava

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati razlike između djevojaka i mladića u ranoj i kasnoj adolescenciji u nezadovoljstvu tijelom i važnosti slike tijela te u njihovim pojedinim aspektima. Prosječno nezadovoljstvo tijelom, kao i nezadovoljstvo svim ispitanim aspektima tjelesnog izgleda kod djevojaka i mladića nisko je do umjereno. Međutim, djevojke su u odnosu prema mladićima nezadovoljnije svim ispitanim aspektima svojega tjelesnog izgleda osim tjelesnom visinom za koju nisu nađene spolne razlike. Dakle, djevojke su općenito nezadovoljnije svojim tijelom, kao i svojom tjelesnom težinom, čvrstoćom, veličinom i snagom mišića te oblikom tijela u odnosu prema mladićima. Iako su i u ranoj i u kasnoj adolescenciji djevojke nezadovoljnije veličinom i snagom mišića od mladića, mladići u kasnoj adolescenciji iskazuju veće nezadovoljstvo ovim aspektom svojega tjelesnog izgleda od onih u ranoj adolescenciji, dok je kod djevojaka ta razlika manje izražena.

Dobivene spolne razlike u nezadovoljstvu tijelom uglavnom su u skladu s rezultatima domaćih i stranih istraživanja. Naime, mnoga strana istraživanja upućuju na veću prevalenciju nezadovoljstva tijelom i s njime povezanih problema prilagodbe kod djevojaka nego kod mladića.[1,37–39] Prema nalazima jednoga stranog istraživanja, čak je polovica djevojčica već u završnim razredima osnovne škole nezadovoljna vlastitom težinom i tjelesnim izgledom.[10] Slični su rezultati dobiveni i u domaćim istraživanjima prema kojima visok postotak adolescentica izražava želju za mršavijim tijelom[20,40] te je nezadovoljno nekim njegovim dijelovima (npr., bokovima, strukom, stražnjicom, bedrima)[41] pri čemu iskazuju izrazito negativna stajališta o njima.[18,29,42] Dobiveni rezultati o spolnim razlikama u nezadovoljstvu tijelom objašnjivi su i s obzirom na spolne razlike u pubertalnim promjenama u razdoblju adolescencije koje djevojke udaljavaju od kulturalnog ideala mršavosti jer su praćene porastom tjelesne težine i nakupljanjem tjelesne masnoće na struku, bokovima, bedrima i stražnjici,[11,12] dok mladiće u većoj mjeri približavaju idealu mišićavoga muškog tijela širokih ramena, ravnog trbuha te uskih struka i bokova[21] jer uključuju rast u visinu, smanjenje tjelesne masnoće, širenje ramena i dobivanje na mišićnoj masi. Stoga je raskorak između idealnog i percipiranoga tjelesnog izgleda kod djevojaka u odnosu prema mladićima veći, što posljedično dovodi do većeg nezadovoljstva tijelom kod djevojaka. Ipak, rezultati nekih istraživanja pokazuju da velik postotak adolescenata neovisno o spolu izvještava o zabrinutosti zbog tjelesnog izgleda[24,25] te kako ni mladići, a ni djevojke nisu imuni na različite brige vezane uz svoj tjelesni izgled.[43]

U pogledu dobnih razlika u nezadovoljstvu tijelom rezultati ovog istraživanja pokazuju da je nezadovoljstvo tijelom i nezadovoljstvo svim aspektima tjelesnog izgleda kod djevojaka i mladića veće u kasnoj nego u ranoj adolescenciji, što je samo djelomično u skladu s rezultatima prijašnjih istraživanja. Naime, rezultati brojnih istraživanja upućuju na povećanje nezadovoljstva tijelom kod djevojaka od rane do kasne adolescencije.[11,13–20] Međutim, rezultati istraživanja nezadovoljstva tijelom kod mladića ne daju konzistentne nalaze. Prema nekim istraživanjima, nezadovoljstvo tijelom kod mladića pokazuje pad tijekom adolescencije,[11,15,17,18,22] dok prema drugim istraživanjima, dolazi do njegova povećanja.[13,14,23] Moguće objašnjenje nalaza ovog istraživanja, prema kojemu je nezadovoljstvo tijelom i nezadovoljstvo svim ispitanim aspektima tjelesnog izgleda kod adolescenata obaju spolova veće u kasnoj nego u ranoj adolescenciji, možemo potražiti u činjenici da se svijest o vlastitom tijelu, kao i svijest o društveno uvjetovanom idealnom tjelesnom izgledu i kod djevojaka i kod mladića s dobi povećavaju, što može utjecati na njihovu sliku tijela te dovesti do porasta u nezadovoljstvu tijelom neovisno o spolu.

Provjerene dobne razlike u važnosti slike tijela i njegovih aspekata upućuju samo na značajnost razlike u pridavanju važnosti tjelesnoj visini između djevojaka i mladića u ranoj i kasnoj adolescenciji: i djevojke i mladići u ranoj adolescenciji pridaju veću važnost svojoj tjelesnoj visini od onih u kasnoj adolescenciji. Moguće je da ulaskom u razdoblje adolescencije djevojke i mladići u odnosu prema onima u kasnoj adolescenciji, imaju izraženiju želju za većom tjelesnom visinom jer su pubertalne promjene tek započele. Dok su u ranoj adolescenciji slika tijela i oblik tijela važniji mladićima, u kasnoj su adolescenciji oni važniji djevojkama. Iako je općenito čvrstoća mišića važnija mladićima nego djevojkama i u ranoj i u kasnoj adolescenciji, mladići u ranoj adolescenciji pridaju veću važnost čvrstoći svojih mišića, kao i slici i obliku tijela u odnosu prema onima u

kasnoj adolescenciji, dok djevojke u kasnoj adolescenciji važnijima smatraju ove aspekte svojega tjelesnog izgleda u odnosu prema djevojkama u ranoj adolescenciji. U skladu s razlikama u sociokulturalnim pritiscima prema idealnom izgledu mršavoga ženskog odnosno mišićavoga muškog tijela kojima su izloženi i djevojke i mladići, na našem uzorku mladići pridaju veću važnost svojoj tjelesnoj visini te čvrstoći, veličini i snazi mišića. Ovaj je nalaz sukladan rezultatima istraživanja na predadolescentima koja upućuju na to da dječaci pridaju veću važnost mišićavosti nego djevojčice.[31,34] Prema istraživanju M. P. McCabe i L. A. Ricciardelli,[33] djevojčice pridaju veću važnost svojoj tjelesnoj težini, što u našem istraživanju nije potvrđeno. Naši rezultati sugeriraju da nema spolnih razlika u važnosti tjelesne težine, što je u skladu s rezultatima istraživanja prema kojima nisu utvrđene spolne razlike u pridavanju važnosti tjelesnoj težini.[34] Dakle, prema rezultatima ovog istraživanja, adolescenti obaju spolova pridaju podjednaku važnost svojoj tjelesnoj težini. Moguće objašnjenje ovog nalaza jest da je tjelesna težina važan čimbenik postizanja idealnoga tjelesnog izgleda i kod djevojaka i kod mladića. Naime, prekomjerna tjelesna težina moćan je prediktor nezadovoljstva tijelom kod djevojaka i žena,[44] dok su kod mladića i prekomjerna tjelesna težina, kao i ona ispodprosječna, prediktori njihova nezadovoljstva tijelom,[45] što je objašnjivo razlikama u nametnutim sociokulturalnim utjecajima idealnoga tjelesnog izgleda.

Važno je naglasiti da, premda su djevojkama čvrstoća i veličina mišića, kao što je spomenuto, manje važne nego mladićima, iznenađuje kako one pokazuju više razine nezadovoljstva ovim aspektima tjelesnog izgleda nego mladići, a to može upućivati na izrazitu samokritičnost djevojaka u pogledu svih aspekata svojega tjelesnog izgleda, čak onih koji im nisu najvažniji poput, primjerice, veličine mišića. Objašnjenje ovog nalaza možemo potražiti u sve većem imperativu ne samo mršavog već i čvrstog te umjereno mišićavoga ženskog tijela.[18,46]

Zaključak

Primjenom transverzalnog nacrta istraživanja s dvije skupine adolescenata obaju spolova različite dobi (rana i kasna adolescencija) ispitane su spolne i dobne razlike u nezadovoljstvu tijelom i važnosti slike tijela u adolescenciji. Rezultati provedenog istraživanja upućuju na očekivano više razine nezadovoljstva tijelom i nezadovoljstva svim ispitanim aspektima tjelesnog izgleda kod djevojaka u odnosu prema mladićima i u ranoj i u kasnoj adolescenciji uz iznimku nezadovoljstva tjelesnom visinom za koju nisu nađene spolne razlike. Nezadovoljstvo tijelom i nezadovoljstvo svim aspektima tjelesnog izgleda kod djevojaka i mladića izraženije je u kasnoj nego u ranoj adolescenciji. Mladićima u ranoj adolescenciji slika je tijela važnija nego mladićima u kasnoj adolescenciji, dok je djevojkama u kasnoj adolescenciji slika tijela važnija nego djevojkama u ranoj adolescenciji. Čvrstoća mišića važnija je mladićima nego djevojkama i u ranoj i u kasnoj adolescenciji.

Ovo istraživanje pridonosi postojećim spoznajama o nezadovoljstvu tijelom time što nije ograničeno samo na osobe ženskog spola na kojima su istraživanja nezadovoljstva tijelom pretežno provođena. Također, osim nezadovoljstva tijelom u istraživanju je ispitana važnost slike tijela, odnosno važnost koju adolescenti obaju spolova pridaju svojemu tjelesnom izgledu koja je u ranijim istraživanjima često zanemarivana, a može imati važnu ulogu u razvoju nezadovoljstva tijelom. Praktični doprinos provedenog istraživanja odnosi se na mogućnost primjene dobivenih rezultata u osmišljavanju preventivnih i/ili intervencijskih programa usmjerenih na sprječavanje razvoja nezadovoljstva tijelom. Bilo bi poželjno preventivne programe usmjeriti na smanjenje važnosti tjelesnog izgleda pri samoprocjeni te na osnaživanje samopoštovanja koje bi se temeljilo i na drugim aspektima života (primjerice, na socijalnoj i/ili akademskoj kompetentnosti) radi prevencije izrazite preokupiranosti tijelom, razvoja poremećaja hranjenja i/ili primjene drugih ekstremnih štetnih strategija za promjenu tjelesnog izgleda.

Uz navedene doprinose potrebno je upozoriti na neke nedostatke i ograničenja ovog istraživanja. Jedan od metodoloških nedostataka odnosi se na uporabu mjera koje se sastoje od samo jedne čestice za procjenu nezadovoljstva i važnosti tjelesne težine, visine, čvrstoće i veličine mišića te oblika tijela. Nadalje, s obzirom na transverzalan nacrt istraživanja, ispitane su samo dobne razlike, ali ne i razvojne promjene zbog čega bi u budućim istraživanjima bilo poželjno primijeniti istraživačke nacrte s longitudinalnom komponentom koji bi, za razliku od transverzalnog nacrta, omogućili uvid u razvoj i promjene u nezadovoljstvu tijelom i važnosti slike tijela tijekom adolescencije. Također, radi dobivanja bogatijeg uvida u specifičnosti nezadovoljstva tijelom u adolescenciji, kao i uvida u načine suočavanja s pubertalnim promjenama na tjelesnom planu i njihovim utjecajima na sliku tijela, bile bi poželjne primjena kvalitativne metodologije, poput fokusnih grupa i/ili polustrukturiranih intervjua s manjim brojem sudionika i provedba istraživanja na kliničkim uzorcima koja mogu pružiti dodatan uvid u posljedice nezadovoljstva tijelom.

LITERATURA

1. *Thompson JK, Heinberg LJ, Altabe M, Tantleff-Dunn S.* Exacting beauty: theory, assessment, and treatment of body image disturbance. Washington, DC: American Psychological Association; 1999.
2. *Markey CN.* Invited commentary: Why body image is important to adolescent development. J Youth Adolesc 2010;39:1387–91.
3. *Grogan S.* Body image: understanding body dissatisfaction in men, women and children, 2. izd. New York: Routledge; 2008.
4. *Sira N.* Body image: Relationship to attachment, body mass index and dietary practices among college students. Blacksburg: Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University; 2003.
5. *Gardner RM, Friedman BN, Stark K, Jackson NA.* Body size estimation in children six through fourteen: A longitudinal study. Perc Mot Skills 1999;88:541–55.
6. *Johnson C, Connors ME.* The Etiology and Treatment of Bulimia Nervosa. New York: Basic Books; 1987.
7. *Gondoli DM, Corning AF, Salafia EHB, Bucchianeri MM, Fitzsimmons EE.* Heterosocial involvement, peer pressure for thinness, and body dissatisfaction among young adolescent girls. Body Image 2011;8: 143–8.
8. *McCabe MP, Ricciardelli LA.* A longitudinal study of pubertal timing and extreme body change behaviors among adolescent boys and girls. Adolescence 2004;39:145–66.
9. *Flannery-Schroeder E, Chrisler JC.* Body esteem, eating attitudes, and gender-role orientation in three age groups of children. Curr Psychol 1996;15:235–48.
10. *Murnen SK, Smolak L, Mills JA, Good L.* Thin, sexy women and strong, muscular men: Grade-school children's responses to objectified images of women and men. Sex Roles 2003;49:427–37.
11. *O'Dea JA, Abraham S.* Onset of disordered eating attitudes and behaviors in early adolescence: interplay of pubertal status, gender, weight, and age. Adolescence 1999;34:671–9.
12. *Rukavina T, Pokrajac-Bulian A.* Thin-ideal internalization, body dissatisfaction and symptoms of eating disorders in Croatian adolescent girls. Eat Weight Disord 2006;11:31–7.
13. *Bucchianeri MM, Arikian AJ, Hannan PJ, Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D.* Body dissatisfaction from adolescence to young adulthood: Findings from a 10-year longitudinal study. Body Image 2013;10:1–7.
14. *Calzo JP, Sonneville KR, Haines J, Blood EA, Field AE, Austin SB.* The development of associations among body mass index, body dissatisfaction, and weight and shape concern in adolescent boys and girls. J Adolesc Health 2012;51:517–23.

15. *Fortes LS, Conti MA, Almeida SS, Ferreira MEC.* Body dissatisfaction in adolescents: a longitudinal study. Rev Psiq Clín 2013;40:167–71.
16. *Gardner RM, Friedman BN, Stark K, Jackson NA.* Body size estimation in children six through fourteen: A longitudinal study. Perc Mot Skills 1999;88:541–55.
17. *Jones DC.* Body Image among Adolescent Girls and Boys: A Longitudinal Study. Dev Psychol 2004;40:823–35.
18. *Levine MP, Smolak, L.* Body Image: Development in Adolescence. U: Cash TF, Pruzinsky T (ur.). Body Image: A Handbook of Theory, Research, and Clinical Practice. New York: The Guilford Press; 2002, str. 74–82.
19. *Mäkinen M, Puukko-Viertomies LR, Lindberg N, Siimes MA, Aalberg V.* Body dissatisfaction and body mass in girls and boys transitioning from early to mid-adolescence: additional role of self-esteem and eating habits. BMC Psychiatry 2012;12:1.
20. *Pokrajac-Bulian A, Mohorić T, Đurović D.* Odstupajuće navike hranjenja, nezadovoljstvo tijelom i učestalost provođenja dijete kod hrvatskih srednjoškolaca. Psihologijske teme 2007;16:27–46.
21. *Tiggemann M.* Sociocultural perspectives on human appearance and body image. U: Cash TF, Smolak L (ur.). Body Image: A Handbook of Science, Practice, and Prevention. New York: The Guilford Press; 2011, str. 12–19.
22. *Bearman SK, Presnell K, Martinez E, Stice E.* The Skinny on Body Dissatisfaction: A Longitudinal Study of Adolescent Girls and Boys. J Youth Adolesc 2006;35:217–29.
23. *van den Berg PA, Mond J, Eisenberg M, Ackard D, Neumark-Sztainer D.* The link between body dissatisfaction and self-esteem in adolescents: Similarities across gender, age, weight status, race/ethnicity, and socioeconomic status. J Adolesc Health 2010;47:290–6.
24. *Neumark-Sztainer D, Story M, Hannan PJ, Perry CL, Irving LM.* Weight-related concerns and behaviors among overweight and non-overweight adolescents: Implications for preventing weight-related disorders. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:171–8.
25. *Ricciardelli LA, McCabe MP.* Self-esteem and negative affect as moderators of sociocultural influences on body dissatisfaction, strategies to decrease weight, and strategies to increase muscles among adolescent girls and boys. Sex Roles 2001;44:189–207.
26. *Rieder S, Ruderman A.* Cognitive factors associated with binge and purge eating behaviors: The interaction of body dissatisfaction and body image importance. Cognit Ther Res 2001;25:801–12.
27. *Davison TE, McCabe MP.* Adolescent Body Image and Psychosocial Functioning. J Soc Psychol 2006;146:15–30.
28. *Murray K, Rieger E, Byrne D.* A longitudinal investigation of the mediating role of self-esteem and body importance in the relationship between stress and body dissatisfaction in adolescent females and males. Body Image 2013;10:544–51.
29. *McCabe MP, Ricciardelli LA.* Parent, peer, and media influences on body image and strategies to both increase and decrease body size among adolescent boys and girls. Adolescence 2001;36:225–40.
30. *McCabe MP, Ricciardelli LA.* A prospective study of pressures from parents, peers, and the media on extreme weight change behaviors among adolescent boys and girls. Behav Res Ther 2005;43:653–68.
31. *McCabe MP, Ricciardelli LA, Holt K.* A longitudinal study to explain strategies to change weight and muscles among normal weight and overweight children. Appetite 2005;45:225–34.
32. *Ricciardelli LA, McCabe MP, Lillis J, Thomas K.* A longitudinal Investigation of the Development of Weight and Muscle Concerns Among Preadolescent Boys. J Youth Adolesc 2006;2:177–87.
33. *McCabe MP, Ricciardelli LA.* Sociocultural Influences on Body Image and Body Change Among Adolescent Boys and Girls. J Soc Psychol 2003;143:5–26.
34. *Ricciardelli LA, McCabe MP, Holt KE, Finemore J.* A biopsychosocial model for understanding body image and body change strategies among children. Appl Dev Psychol 2003;24:475–95.
35. *Ricciardelli LA, McCabe MP.* Psychometric evaluation of the Body Change Inventory: An assessment instrument for adolescent boys and girls. Eat Behav 2002;2:1–15.
36. *SPSS for Windows.* Release 11.5.0. Standard Version. SPSS inc. 2002.
37. *Feingold A, Mazzella R.* Gender differences in body image are increasing. Psychol Sci 1998;9:190–5.
38. *Furnham A, Greaves N.* Gender and locus of control correlates of body image dissatisfaction. Eur J Pers 1994;8:183–200.
39. *Gondoli DM, Corning AF, Salafia EHB, Bucchianeri MM, Fitzsimmons EE.* Heterosocial involvement, peer pressure for thinness, and body dissatisfaction among young adolescent girls. Body Image 2011;8: 143–8.
40. *Vidović V, Jureša V, Marković J, Nemčić Moro I.* Dieting behaviors and eating attitudes in Croatian female adolescents. Coll Antropol 1996; 20:337–44.
41. *Pokrajac-Bulian A, Živčić-Bećirević I, Vukmanović S, Forbes G.* Nezadovoljstvo tjelesnim izgledom i navike hranjenja kod studentica i njihovih majki. Psihologijske teme 2005;14:57–70.
42. *Furnham A, Calnan A.* Eating Disturbance, Self-Esteem, Reasons for Exercising and Body Weight Dissatisfaction in Adolescent Males. Eur Eat Disord Rev 1998;6:58–72.
43. *Smolak L, Levine MP, Thompson JK.* The use of the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire with middle school boys and girls. Int J Eat Disord 2001;29:216–23.
44. *Striegel-Moore RH, Franko DL.* Body image issues among girls and women. U: Cash TF, Pruzinsky T (ur.). Body Image: A Handbook of Theory, Research, and Clinical Practice. New York: The Guilford Press; 2002, str. 83–191.
45. *Smolak L.* Body image in children and adolescents: Where do we go from here? Body Image 2004;1:15–28.
46. *Benton C, Karazsia BT.* The effect of thin and muscular images on women's body satisfaction. Body Image 2015;13:22–7.

USPOREDBA POJAVNOSTI HIPERURICEMIJE I GIHTA NA OTOKU KORČULI I OTOKU VISU S GRADOM SPLITOM I NJEGOVOM OKOLICOM

COMPARISON OF THE INCIDENCE OF HYPERURICEMIA AND GOUT BETWEEN KORČULA AND VIS ISLANDS AND THE CITY OF SPLIT INCLUDING ITS SURROUNDINGS

IRIS JERONČIĆ TOMIĆ, SHELLY PRANIĆ, ROSANDA MULIĆ, OZREN POLAŠEK*

Deskriptori: Giht – epidemiologija, genetika, povijest; Hiperuricemija – epidemiologija, genetika; Mokraćna kiselina – metabolizam, u krvi; Proteinski nosači za glukozu – genetika; Genski polimorfizam; Prehrambene navike; Učestalost; Rizični čimbenici; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Giht (ulozi) primjer je povezanosti životnih navika i pobola. 19. je stoljeće „zlatni vijek" za ovu bolest, simbol bogatstva. U projektu *10.001 Dalmatinac* proučavana je mokraćna kiselina kod populacije Korčule i Visa, a rezultat je nalaz gena SLC2A9. U istraživanjima interakcije genetskih varijanta gena i prehrambenih navika rezultati upućuju na to da u muškaraca imamo latentnu bolest koja u manjem postotku prelazi u manifestnu. Kod žena obrazac govori o velikim promjenama metabolizma mokraćne kiseline u menopauzi. Učestalost hiperuricemije veća je od one u stanovništvu obale, povećava se u dobi oko 50 godina. Porast učestalosti kod žena uočen je u vrlo starim dobnim skupinama. Istraživanja načina života i nasljednih osobina navode na razmatranje genetskog profila kao važne odrednice ustroja zdravstvenog sustava u tim sredinama. Kreiranje lokalne zdravstvene politike trebalo bi uključiti spoznaje o genetskom profilu i lokalne uvjete, bez jedne politike za sve populacije.

Descriptors: Gout – epidemiology, genetics, history; Hyperuricemia – epidemiology, genetics; Uric acid – blood, metabolism; Glucose transport proteins, facilitative – genetics; Polymorphism, genetic; Feeding behavior; Incidence; Risk factors; Croatia – epidemiology

Summary. Gout is an example of the connection between lifestyle and morbidity. The 19th century is a period considered as the "golden age" for this disease, a symbol of material well-being. We were the first to report on a novel role in uric acid transport by the SLC2A9 gene from the *10,001 Dalmatians* project in the population of Korčula and Vis. We found that gout in males was latent and a smaller percentage developed gout, while in females it was more likely that uric acid metabolism was related to menopause. The incidence of hyperuricemia was higher in the island population compared to the coastal population and was associated with increases in age, particularly around 50 years. Moreover, a substantial increase in the incidence of gout in the female population was observed only in very old age groups. Further research into the lifestyle and hereditary characteristics is encouraged, as genetic profiles of isolated and remote populations are important determinants of the structure of the health system in these environments. The creation of local health policies in the future should include knowledge about the genetic profile and local conditions, rather than create a health policy for all populations.

Liječ Vjesn 2017;139:144–149

Giht je kronična bolest obilježena napadajima artritisa uzrokovanog depozitima kristala mokraćne kiseline u zglobovima.[1] U razvijenim zemljama pojavnost bolesti iznosi 1 – 2% odraslih. Bolest zauzima prvo mjesto prema učestalosti upalnog artritisa kod muškaraca.[2,3] Kod žena se češće pojavljuje nakon menopauze, a kao rizični čimbenici za pojavu gihta do sada su opisani i okolišni i genetski čimbenici.[4,5]

Prirodni tijek gihta sastoji se od tri razdoblja: asimptomatske hiperuricemije (stanja povišene serumske koncentracije mokraćne kiseline), akutnih napadaja s asimptomatskim intervalima i, konačno, pojave kroničnog artritisa.[6–8] Koncentracija serumske mokraćne kiseline i klinička slika gihta upućuju na poligensku i multifaktorsku bolest uvjetovanu složenim međudjelovanjem brojnih gena i čimbenika okoliša. Do sada je opisana genetska podloga ovih svojstava, tako što je opisano devet lokusa povezanih s koncentracijom mokraćne kiseline, od kojih šest kodira proteine bubrežnog transporta.[9–11] Genetske varijacije proteina odgovornih za transport ključ su u regulaciji koncentracije mokraćne kiseline.

Kronična hiperuricemija najsnažniji je do sada opisani rizični čimbenik gihta.[12] Incidencija je gihta 0,5% kod ljudi sa serumskom koncentracijom mokraćne kiseline između 420 i 530 μmol/L te 4,5% kod onih s 540 μmol/L i više. Kod bolesnika s koncentracijom od 540 μmol/L i više, incidencija je 22% nakon pet godina. U mnogih bolesnika s hiperuricemijom nikad se ne razvije klinički jasna slika gihta.[13–15]

Otočne populacije Republike Hrvatske čine metapopulaciju genetičkih izolata s dobro dokumentiranom demografskom poviješću.[16] Na ovim izoliranim populacijama provedena su istraživanja kroničnih bolesti. U obavljenim istraživanjima prikazana je smanjena genetska i okolišna raznolikost otočnih populacija zbog čega se one smatraju prikladnima za istraživanje multifaktorskih i poligenetskih bolesti.[12]

Osim dobro poznate demografske povijesti populacija ovih otoka pogodna je za istraživanje zbog dobre infrastrukture zdravstvenog sustava, suradljivosti obiteljskih liječni-

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (doc. dr. sc. Iris Jerončić Tomić, dr. med.; dr. sc. Shelly Pranić, dr. med.; prof. dr. sc. Rosanda Mulić, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Ozren Polašek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Jerončić Tomić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Šoltanska 2, 21000 Split, e-mail: iris.jeroncic@mefst.hr

Primljeno 22. svibnja 2016., prihvaćeno 1. lipnja 2017.

ka, dostupnosti genealoških podataka, kao i zainteresiranosti stanovnika za sudjelovanje u istraživanju.

Povijesni okvir

Giht, „kralj među bolestima i bolest kraljeva“, jedna je od najranije opisanih bolesti. Rijetko je koja bolest bila pozitivno stigmatizirana i značila društveno poželjno obilježje. Imati giht značilo je živjeti u izobilju. Prvi put opisan kod Egipćana 2640. god. pr. Kr., giht je bolest dobro poznata još grčkim i rimskim liječnicima. Hipokrat je opisao povezanost gihta i neumjerenosti u jelu i piću, a pojavu bolesti objasnio je neravnotežom četiriju tekućina u tijelu i prevagom sluzi. U liječenju je upotrebljavao purgative uz dijetu jer je opazio brzo povlačenje znakova bolesti za vrijeme dizenterije.[14]

Galen je uočio pojavu bolesti u obitelji, sklonost stvaranju bubrežnih kamenaca i pojavu tofa – nakupina kristala mokraćne kiseline u tkivu.[14] Većina rimskih careva bolovala je od ove bolesti. Često su uz giht bolovali od alkoholizma i duševnih bolesti. Možda je saturnizam odgovoran za zajedničku pojavnost ovih bolesti jer se u vinu nalazilo olovo koje je potjecalo iz posuda za proizvodnju vina. Vinom je olovo dodano hrani koja je pripremana u posuđu od bronce i kositra s velikim udjelom olova.[17]

Prema istraživanjima, giht je za vrijeme Bizanta uzrokovan neumjerenošću u jelu i piću iako je i tada naglašena nasljedna komponenta. Koliko je bolest bila uobičajena govori podatak da je od 86 careva njih 14 imalo giht.[18]

Liječnici su u vrijeme Bizanta poznavali učinak kolhicina. Hermodactylus je lijek iz biljke *Colchicum autumnale* i prvi ga je opisao u liječenju gihta Jakov Psychristus, osobni liječnik cara Leona I. (457. – 474.).[17,19]

Kliničku sliku bolesti prvi je opisao engleski liječnik Thomas Sydenham u djelu „Tractatus de podagra et hydrope“ 1683. godine prikazujući vlastiti doživljaj.[15] Njegovo se zapažanje o bolnosti tereta plahte na palcu za vrijeme napadaja često navodi i danas. Osim zahvaćenih zglobova znao je i za bubrežne kamence u ovoj bolesti.

Devetnaesto stoljeće u Engleskoj se smatra „zlatnim vijekom“ za ovu bolest. Giht je bio simbol staleškog bogatstva. Lord Chesterfield je zapisao za bolest koja se smatrala „znakom uzvišenosti i plemenitosti“ da je „bolest gospode, dok je reumatizam bolest konjušara“.[17]

Nagli porast učestalosti bolesti u Engleskoj podudara se s ukidanjem carina i porastom potrošnje portugalskih vina jako onečišćenih olovom zbog čuvanja u posudama bogatim olovom.[17]

Amerikanci su bolest rijetko viđali i vezali su njezinu pojavnost uz Europu. Godine 1936. objavljen je rad Herricka i Tysona, *Gout: a forgotten disease*, koji je upozorio na greške u dijagnostici i često vođenje bolesnika pod drugom dijagnozom.[17] Kolhicin za profilaksu recidiva uveo je Cohen, probenecid je uveden 1951., a 1963. alopurinol za kontrolu hiperuricemije. Godine 1967.[12] Seegmiler i suradnici opisali su Lesch-Nyhanov sindrom i manjak enzima hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze u tih bolesnika.[20]

Nakon Drugoga svjetskog rata raste učestalost ove bolesti, vjerojatno kao posljedica veće potrošnje mesa i alkohola. Hitchings i Gertrude Elion dobili su 1988. godine Nobelovu nagradu za medicinu zbog svojeg rada o razvoju alopurinola, azatioprina i nekoliko drugih lijekova.[15]

Prvi zapisi o ovoj bolesti kod nas potječu iz Dubrovačke Republike. O njoj je pisao Ivan Ravenjanin, dubrovački kancelar iz 1407. U Dubrovačkom arhivu sačuvane su liječničke svjedodžbe o bolesnim Dubrovčanima. U 19. stoljeću bolest polako nestaje u Gradu. Prvi zapisi iz kontinentalne Hrvatske potječu iz Krapinskih Toplica od Leopolda Tanzera 1861. godine. Prevalenciju gihta u Hrvatskoj istraživali su Klarica 1973. na području Primoštena i Čunović 1988. godine u Krapinskim Toplicama. U spomenutim radovima nisu nađene razlike u pojavnosti uričnog artritisa populacije primorske i kontinentalne Hrvatske.[17]

Utjecaj životnog stila i prehrane

Povezanost gihta i načina života odavno je poznata. Većina bolesnika s gihtom ima prekomjernu tjelesnu težinu. Smanjenjem tjelesne težine snižavaju se koncentracije mokraćne kiseline u serumu i urinu.

Oko dvije trećine dnevnog opterećenja purinom nastaje endogeno iz prometa stanica, a trećina je produkt prehrane. Namirnice bogate purinom jesu životinjsko meso (govedina, svinjetina, janjetina, mesne prerađevine i mesni ekstrakti), morski plodovi (riblji fileti, tuna, škampi, jastog, školjke itd.) i biljke (grašak, grah, leća, šparoge, gljive i kvasac). S druge strane, mliječni proizvodi (mlijeko, sir, jogurt, sladoled), žitarice i njihovi proizvodi (kruh, tjestenina), povrće, voće, orašasti plodovi, šećeri i slastice niskog su sadržaja purina.[18,21] Umjeren unos povrća bogatog purinima ili proteinima nije bio povezan s povećanim rizikom od gihta. Opisan je i zaštitni učinak određenih namirnica kao što su vitamin C i kava.[22]

U okviru projekta *10.001 Dalmatinac* provedena su istraživanja interakcije između genetskih varijanta gena za glukozni transporter (SLC2A9) i prehrambenih navika u regulaciji serumske mokraćne kiseline. Njihovi su rezultati pokazali znatno sniženje koncentracije mokraćne kiseline s povećanjem konzumacije mlijeka, kiselog vrhnja, pačjeg mesa, puretine i jaja. Tri polimorfizma pojedinačnih nukleotida (SNP) iz gena SLC2A9 (rs1014290, rs6449213 i rs737267) korelirana su s prehrambenim navikama i koncentracijom mokraćne kiseline. Jedina značajna povezanost nađena je između konzumacije krumpira i rs737267, a gotovo značajna interakcija nađena je između konzumacije bezalkoholnih pića i rs1014290. Povećana konzumacija bezalkoholnih pića u interakciji s genotipom TT na rs1014290 povisila je serumsku koncentraciju mokraćne kiseline te se čini da je metabolički utjecaj bezalkoholnih pića određen pozadinskim genotipom rs1014290.[22,23]

Konzumacija alkohola ima višestruku ulogu u nastanku bolesti i pogoršanju simptoma. Alkohol povećava tjelesnu masu osobe zbog kalorijske vrijednosti te tako povisuje koncentraciju mokraćne kiseline. Alkohol pojačava razgradnju nukleotida adenina, uzrokuje laktacidemiju i ketozu koje smanjuju sekreciju mokraćne kiseline u tubulima bubrega i time pridonosi hiperuricemiji.[24,25]

Od svih alkoholnih pića vino je vjerojatno najmanje štetno za bolesnika s gihtom. Iako ono također sadržava purine, konzument ne bi imao mjerljiv učinak na rizik od ove bolesti.[25,26] Od svih alkoholnih pića pivo zauzima posebno mjesto zbog bogatstva purinom podrijetlom iz kvasca koji se rabi prilikom proizvodnje tog pića.

Metode primijenjene u radu

Opis istraživane populacije i uzorka

Ispitanici u ovom istraživanju potječu iz tri populacije: otoka Visa, otoka Korčule te grada Splita i njegova šireg područja. Prema osnovnom obilježju, radilo se o presječnom i dijelom o longitudinalnom istraživanju prigodnog uzorka, jer su ispitanici dragovoljno pristupali istraživanju

nakon pozivanja putem sredstava javnog informiranja i poštanskih pozivnica poslanih svim stanovnicima istraživanih područja (ovo se odnosi na otoke Vis i Korčulu).

Posebna pozornost u istraživanjima posvećena je načinu prehrane. On je za svakog ispitanika detaljno ispitan posebnim upitnikom koji je sastavljen za potrebe ovog istraživanja. Pitanja o prehrani obuhvaćala su broj dnevnih obroka, način pripremanja hrane, posebne oblike prehrane (dijeta), količinu tekućine koja se unosi u organizam i dodatke prehrani (vitamini i minerali). Upitnikom su prikupljeni i podatci o učestalosti konzumiranja raznih namirnica podijeljenih u skupine: mlijeko i mliječni proizvodi, meso i mesne prerađevine, organi i iznutrice, divljač, perad, ribe i riblje prerađevine, jaja, povrće, voće i voćni proizvodi, žitarice i proizvodi, konditorski proizvodi, industrijski proizvodi, pića i napitci.

Konzumacija alkohola zabilježena je kao količina alkohola mjerena u litrama koja se popije u tjedan dana. Posebno je bilježena količina piva, vina i žestokog alkohola.

Za svakog ispitanika prikupljeni su genealoški podatci. Podatci o rodbinskim vezama uključivali su ime i (djevojačko) prezime majke, ime i prezime oca, kao i baka i djedova. Za sve osobe u rodoslovnom stablu zabilježeni su datum i mjesto rođenja. Prema mjestu rođenja baka i djedova, podrijetlo ispitanika podijeljeno je na nekoliko skupina. Ispitanicima čije su bake i djedovi rođeni na Visu ili Korčuli pripisalo se podrijetlo s Visa ili Korčule. Za ispitanike kojima je barem jedan predak bio podrijetlom s otoka, a ostali predci iz ostatka Hrvatske ili drugih država, definirano je mješovito podrijetlo. Temeljem ovih podataka i njihove provjere na osnovi genetičkih biljega izrađena je matrica rodbinskih veza koja je poslužila za izračunavanje heritabilnosti.

Za provedbu ovog istraživanja financiranje je najvećim dijelom odobrio *Medical Research Council, Human Genetics Unit* iz Edinburgha, Škotska, Velika Britanija, u okviru svojeg programa istraživanja genetske podloge kroničnih bolesti kod ljudi te je osigurano 30 milijuna eura, od čega 95 posto na međunarodnim natječajima. Manji dio istraživanja, oko 5%, financiralo je i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta RH. Stoga je bilo potrebno dobiti dva etička odobrenja za provedbu projekta, koja su i ishođena: *Multi-Centre Research Ethics Committee for Scotland* i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mjerenje serumske koncentracije mokraćne kiseline provedeno je u certificiranom laboratoriju „Salzer“, Bukovčev trg 3, 10000 Zagreb, uporabom urikaze i ultraljubičastog zračenja. Serum za analizu dobiven je iz uzorka periferne krvi, koji je ispitanicima uziman ujutro dok su bili na prazan želudac. Nakon centrifugiranja i odvajanja sastavnica krvi serum je odmah zamrzavan na -70 °C, dok je supernatant s leukocitima iskorišten za izdvajanje DNK. Nakon izdvajanja s pomoću kitova *Nucleon* DNK je poslan u tvrtku Illumina, koja je provela genotipizaciju. Ona je obavljena s pomoću genetskih panela (*Illumina HumanHap300* s 317,053 biljega za Vis i *Illumina HumanCNV370* s 346,026 biljega za Korčulu i Split). U analizi su rabljeni biljezi koji su u prethodnim istraživanjima povezani sa serumskom koncentracijom mokraćne kiseline, koji spadaju u gen SLC2A9 i druge.

Referentne vrijednosti prilikom određivanja serumske koncentracije mokraćne kiseline bile su za muškarce 182 – 403 μmol/L, a za žene 134 – 337 μmol/L. Serumsku koncentraciju mokraćne kiseline usporedili smo prema dobi i spolu. Važno nam je bilo utvrditi promjene kod osoba ženskog spola prije i nakon menopauze. Podatke o menopauzi dobili smo anamnestički od ispitanica te je menopauza definirana kao razdoblje koje traje dulje od godinu dana od posljednje menstruacije.

Rezultati istraživanja na dalmatinskim otocima

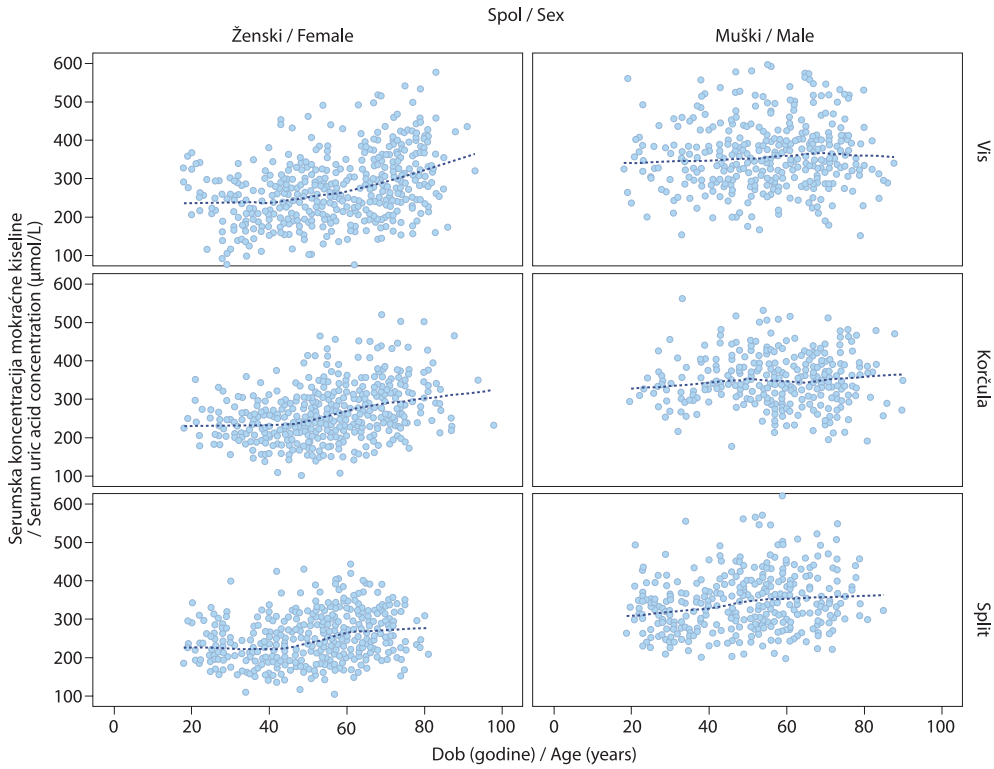
Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 3006 ispitanika, u tri poduzorka: Visu, Korčuli i Splitu. Osnovna usporedba ovih triju poduzoraka upozorila je na postojanje opsežnih razlika u svim analiziranim varijablama, od dobi i spola, preko socioekonomskog stanja, do pokazatelja vezanih uz metabolizam mokraćne kiseline i giht. Zbog izraženih razlika već u ovom koraku analize upotrijebljene su metode za uklanjanje učinka zbunjivanja (engl. *confounding*) te je obavljena izravna standardizacija na temelju opće europske populacije. Rezultati su upućivali na gotovo dvostruko veću dobno standardiziranu prevalenciju hiperuricemije, kao i veću dobno standardiziranu prevalenciju gihta na otoku Visu (tablica 1.).

Analiza koncentracije mokraćne kiseline upozorila je na različit spolno vezani obrazac (slika 1.). U sva tri poduzorka ustanovljen je sličan obrazac koncentracije mokraćne kiseline ovisno o dobi; kod muškaraca je zabilježen postepeni i kontinuirani porast promjena početnih vrijednosti ostvarenih u mlađim dobnim skupinama, dok su kod žena zabilježeni izraženija promjena i povišenje koncentracije mokraćne kiseline u dobi od 40 do 60 godina (slika 1.).

Koncentracija mokraćne kiseline u ranoj odrasloj dobi bila je mnogo viša kod muškaraca, a najsnažnije je bila iz-

Tablica 1. *Usporedba ispitanika iz tri analizirana poduzorka*
Table 1. Comparison of respondents from the three sub-samples

Varijabla Variable	Vis (n = 1025) (N = 1025)	Korčula (n = 969) (N = 969)	Split (n = 1012) (N = 1012)	P
Dob; prosjek ± SD /Age; mean±SD	56,10 ± 15,62	56,26 ± 14,15	50,28 ± 14,42	< 0,001
Spol; n (%) /Gender; n (%)				
Muškarci/Men	426 (41,6)	345 (35,6)	395 (39,0)	0,024
Žene/Women	599 (58,4)	624 (64,4)	617 (61,0)	
Indeks tjelesne mase (kg/m^2) /Body mass index (kg/m^2)	27,25 ± 4,07	27,85 ± 3,91	26,73 ± 4,00	< 0,001
Serumska razina mokraćne kiseline (SMK; μmol/L) /Serum levels of uric acid (SLUA; μmol/L)	309,65 ± 94,62	292,86 ± 76,90	285,65 ± 79,94	< 0,001
Hiperuricemija bez znakova gihta (SMK > 403 μmol/L); n (%) /Hyperuricemia without signs of gout (SLUA>403 μmol/L); n (%)	143 (14,0)	84 (8,8)	79 (8,3)	< 0,001
Stand. prevalencija [95% RP] /Stand. prevalence [95% RP]	9,9 [7,2 – 12,1]	5,6 [3,4 – 6,9]	6,1 [4,1 – 8,0]	–
Giht; n (%) /Gout; n (%)	65 (6,4)	46 (4,7)	32 (3,2)	0,003
Stand. prevalencija [95% RP] /Stand. prevalence [95% RP]	3,3 [1,1 – 5,3]	2,2 [0,6 – 3,3]	1,7 [0,3 – 2,7]	–

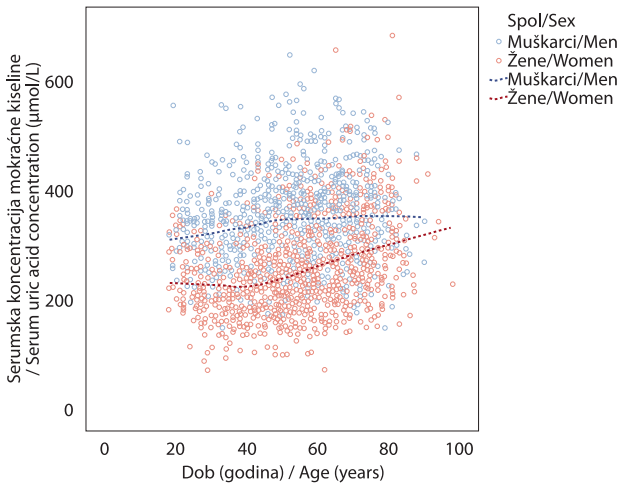


Slika 1. *Graf rasapa serumske koncentracije mokraćne kiseline i dobi, prema spolu i poduzorku. Linija na svakom prikazu označava lokalno otežanu regresijsku liniju (engl. locally weighted scatterplot smoothing)*
Figure 1. *Serum uric acid concentration vs. age by sex and sub-sample. The lines in the graph represent the locally-weighted regression (Eng. locally weighted scatterplot smoothing)*

ražena u dobi od 40-ak godina (prosječna razlika između muškaraca i žena iznosila je oko 120 µmol/L; slika 2.). Smanjenje ove razlike počinje u dobi od oko 45 godina i nastavlja se sve do najstarijih dobnih skupina, u kojima se događa gotovo izjednačavanje koncentracija mokraćne kiseline među muškarcima i ženama (slika 2.).

Analiza učestalosti gihta prema poduzorku i spolu upozorila je na nešto drugačiji obrazac; najviše gihta među muškarcima zabilježeno je u dobnoj skupini od 50 do 59 godina u sva tri poduzorka, dok je kod žena obrazac bio različit u svakom poduzorku (slika 1.). Najviše gihta među ženama zabilježeno je u Visu, s čak do 7% učestalosti u dobnoj skupini od 60 do 69 godina, dok je u preostala dva poduzorka učestalost bila izrazito niža, a u Splitu čak i toliko niska da u nekim dobnim skupinama nije zabilježen nijedan slučaj (slika 1.).

Usporedba učestalosti hiperuricemije i gihta na cijelom uzorku upozorila je na vrlo izražene razlike prema spolu. Kod muškaraca je učestalost izolirane hiperuricemije bila između 15 i 25% i nije pokazivala velike promjene prema dobi. Istodobno, giht se pojavljivao u kasnijim dobnim skupinama, a obrazac njegova pojavljivanja imao je gotovo oblik Gaussove krivulje, s malom učestalosti u nižim dobnim skupinama (40 – 55 godina), najveću učestalost u starijim skupinama i trend smanjivanja učestalosti u najstarijim dobnim skupinama. Kod žena je obrazac bio potpuno drugačiji, obilježen gotovo eksponencijalnim rastom učestalosti i hiperuricemije i gihta s porastom dobi. Razlika učestalosti hiperuricemije i gihta kod muškaraca i žena također je imala potpuno drugačiji obrazac, obilježen gotovo stabilnim omjerom ovih dvaju stanja kod muškaraca i eksponencijalnim povećanjem razlike u najstarijim dobnim skupinama kod žena.



Slika 2. *Graf rasapa serumske koncentracije mokraćne kiseline i dobi, prema spolu, za sva tri poduzorka zajedno. Linija označava lokalno otežanu regresijsku liniju (engl. locally weighted scatterplot smoothing) za muškarce (plavo) i žene (crveno)*
Figure 2. *Serum uric acid concentration vs. age by sex for all three sub-samples. The line indicates the local aggravated regression (Eng. locally weighted scatterplot smoothing) for men (blue) and women (red).*

Detaljnija analiza upozorila je na veliku razliku učestalosti i hiperuricemije i gihta kod žena prije menopauze i onih u menopauzi (χ^2 = 19,17; P < 0,001), upućujući na razlike

Tablica 2. *Prikaz rezultata nakon provedenog razdoblja praćenja*
Table 2. Incidence and relative risk of gout after the follow-up period

Varijabla Variable	Vis (n = 402) (N = 402)	Korčula (n = 216) (N = 216)	Split (n = 251) (N = 251)
Trajanje razdoblja praćenja /Duration of follow-up	8 godina 8 years	5 godina 5 years	4 godine 4 years
Incidentni giht među ispitanicima s hiperuricemijom; n (%) /Incidence of gout among respondents without hyperuricemia; n (%)	15/46 (32,6)	6/21 (28,6)	4/23 (17,4)
Incidentni giht među ispitanicima bez hiperuricemije; n (%) /Average annual incidence of gout among respondents without hyperuricemia; %	18/356 (5,06)	5/195 (2,56)	8/228 (3,51)
Prosječna godišnja incidencija gihta među ispitanicima s hiperuricemijom; % /Average annual incidence of gout among respondents with hyperuricemia; %	4,08	5,71	4,35
Prosječna godišnja incidencija gihta među ispitanicima bez hiperuricemije; % /Average annual incidence of gout among respondents without hyperuricemia; %	0,63	0,51	0,88
Relativni rizik od hiperuricemije za nastanak gihta (cijelo razdoblje praćenja) /Relative risk of hyperuricemia for the occurrence of gout (whole period of monitoring)	6,45 [3,50 – 11,90]	11,14 [3,72 – 33,41]	4,96 [1,62 – 15,21]

metabolizma mokraćne kiseline u premenopauzi i postmenopauzi. Ovaj rezultat bio je različit među poduzorcima, s najsnažnije izraženom razlikom na Visu (χ^2 = 11,12; P < 0,001), slabije izraženom na Korčuli (χ^2 = 6,29; P = 0,006), dok je u Splitu ta razlika bila statistički neznačajna (χ^2 = 9,76; P = 0,669).

Analiza dijela uzorka koji je bio praćen kroz vrijeme upozorila je na relativno velik postotak pojave gihta kod ispitanika s povišenom razinom serumske mokraćne kiseline. U razdoblju praćenja sudjelovalo je ukupno 869 ispitanika, s ukupno 5300 osoba-godina. Pri tome su među ispitanicima s otoka Visa zabilježena ukupno 33 nova slučaja gihta, u Korčuli 11, a u Splitu 12 novih slučajeva gihta (tablica 2.). Relativni rizik za cijelo razdoblje praćenja bio je od 4,96 do 11,14 (tablica 2.), dok je izračun otežanoga relativnog rizika (za omogućavanje izravne usporedbe svih triju poduzoraka) iznosio 6,92 [5,75 – 8,34].

Analiza genetskih biljega u poduzorcima upozorila je na postojanje statistički značajne razlike u učestalosti pojedinih genotipova, posebice izraženoj za gen SLC2A9. On je imao najveću učestalost rijetkih recesivnih genotipova u populaciji otoka Visa. Rezultati su govorili u prilog selektivnoj razlici genotipskih frekvencija, koja je bila najizraženija upravo u populaciji otoka Visa.

Rasprava

Rezultati istraživanja potvrđuju prijašnje djelomične rezultate koji su govorili u prilog izraženim populacijskim razlikama učestalosti genotipskih frekvencija.[53] Te se razlike temelje na najmanje dva teorijska mehanizma nastanka genetskih razlika između otočnih i kopnenih populacija. Prvi takav mehanizam jest genetski pomak. Glavni je ishod ove pojave različita alelna (a onda i genotipska) frekvencija izolirane populacije, koja nastaje kao posljedica slučajnih promjena u populaciji konačne veličine. Kroz veći broj generacija genetski pomak može znatno izmijeniti opterećenje bolešću u izoliranim populacijama, što je već bilo opisano u mnogim otočnim istraživanjima i u Hrvatskoj.[5] Drugi važan mehanizam jest učinak osnivača. On se temelji na alelnim frekvencijama populacije osnivača otoka. Ako su osnivači donijeli rijetke varijante za pojavu bolesti u populaciju konačne veličine, moguće je da je takva rijetka varijanta kroz generacije postala češća i uzrokuje veće opterećenje bolešću u izoliranoj populaciji. Oba mehanizma imaju nepovoljan neto učinak na otočne populacije, i to u raznolikim ishodima.

Hiperuricemija je bila još snažniji prediktor pojave incidentnoga gihta, što govori u prilog kontinuiranoj prirodi pojave simptoma gihta, povezanih s progresivno višim koncentracijama serumske mokraćne kiseline.

Vidljivo je da je mala razlika objašnjene varijance u zajedničkim modelima upućivala na barem marginalno značenje genetskih biljega u predikciji gihta. Poznato je da je metabolizam mokraćne kiseline pod utjecajem gena, od kojih su neki prvi put opisani baš u populaciji otoka Visa. Najvažniji od njih je SLC2A9, koji je i u ovom istraživanju bio najsnažniji genetski prediktor razine mokraćne kiseline. Značenje analiziranih gena već je prije ustanovljeno u nekoliko istraživanja, posebice za razinu mokraćne kiseline. Ne samo da su neki od tih gena bili važni za presječna istraživanja nego su i istraživanja s ponavljanim mjerenjima upućivala na važnost pojedinih gena. Isto tako je i genomski zbroj već otprije poznat kao važan prediktor razine mokraćne kiseline, no ne i gihta.[27]

Jedno od najizglednijih objašnjenja ovog rezultata jest postojanje snažnije veze između pojedinih gena i kvantitativnih svojstava nego gena i bolesti. Rezultati ovog istraživanja potvrdili su da je lakše naći gen za određivanje koncentracije mokraćne kiseline nego za konačni fenotip bolesti – giht. Najvjerojatnije objašnjenje krije se u multifaktorskoj prirodi gihta, koji očito nije izravna posljedica prekomjerne količine mokraćne kiseline, nego u podlozi ima i druge mehanizme. Moguće je da se radi o okolišnoj modifikaciji ili učinku koji je slabije statističke snage od povezanosti razine mokraćne kiseline i analiziranih gena. Kod muškaraca može upućivati na bolest koja je latentna (hiperuricemija) i u manjem postotku prelazi u manifestnu (giht); obrazac kod žena govori u prilog velikim promjenama metabolizma mokraćne kiseline vezanima uz menopauzu i stariju životnu dob. Dok se učestalost hiperuricemije povećava u dobi od 50-ak godina, osjetniji porast učestalosti gihta kod žena uočen je tek u vrlo starim dobnim skupinama. Incidencija gihta tijekom razdoblja praćenja bila je manja od incidencije novodijagnosticirane hiperuricemije, s izraženim razlikama u svakom od tri analizirana poduzorka. Kako se ni nakon deset godina praćenja u dijela ispitanika s potvrđenom hiperuricemijom nije razvio giht, čini se da hiperuricemija ne povećava rizik od nastanka gihta linearno, nego preko složenijeg obrasca promjena.

Rezultati ovog istraživanja potvrdili su snažnu povezanost hiperuricemije s gihtom, ali i pridonijeli raspravi o stvarnoj prirodi mokraćne kiseline, za koju, čini se, ne postoji izravna ili jasna veza s pojavom gihta.

Istraživanja načina života i nasljednih osobina stanovništva naših otoka navode na razmatranje genetskog profila izoliranih otočnih populacija kao odrednice ustroja zdravstvenog sustava u tim sredinama. Kreiranje lokalne zdravstvene politike u budućnosti bi trebalo uključiti saznanja o genetskom profilu i lokalne uvjete, a ne stvoriti jednu zdravstvenu politiku za sve populacije. One mogu imati vrlo različite ishode i opterećenje bolestima koje je nemoguće predvidjeti.[28]

Iako danas o ovoj bolesti znamo neusporedivo više nego u vrijeme Michelangela, Galilea Galileia ili Charlesa Darwina, koji su bolovali od gihta, ona je i danas važan medicinski problem kao najčešći artritis u muškaraca.

LITERATURA

1. *Eggebeen AT.* Gout: An Update. Am Fam Phys 2007;76:801–808.
2. *Richette P, Bardin T.* Gout. Lancet 2010;375:318–28.
3. *Dirken-Heukensfeldt J, Van de Lisdonk EH.* Clinical features of women with gout arthritis. A systematic review. Clin Rheumatol 2010;29: 575–82.
4. *Merriman TR, Dalbeth N.* The genetic basis of hyperuricaemia and gout. Joint Bone Spine 2011;78:35–40.
5. *Kolčić I.* Populacijsko-genetičke i okolišne odrednice metaboličkog sindroma u populaciji otoka Visa [Population-genetics and environmental determinants of metabolic syndrome in the population of island Vis] (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2009.
6. *Riches PL, Wright AF, Ralston SH.* Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout. Hum Mol Gen 2009;18:177–184.
7. *So A, Thorens B.* Uric acid transport and disease. J Clin Invest 2010; 120:1791–1799.
8. *Indraratna PL, Stocker SL, Williams KM, Graham GG, Jones G, Day RO.* A proposal for identifying the low renal uric acid clearance phenotype. Arthritis Res Ther 2010;12:149. Dostupno na: http://arthritis-research.com/content/12/6/149. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
9. *Choi HK, Zhu Y, Mount DB.* Genetics of gout. Curr Opin Rheumatol 2010; 22:144–51.
10. *Basseville A, Bates SE.* Gout, genetics and ABC transporters. F1000 Biology Reports 2011;3:23. Dostupno na: http://f1000.com/reports/b/3/23. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
11. *Primatesta P, Plana E, Rothenbacher D.* Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. BMC Musculoskeletal Disorders 2011;12:103.
12. *Rudan D, Polašek O, Kolčić I, Rudan I.* Uric Acid. The Past Decade. Croat Med J 2010;51:1–6.
13. *Terkeltaub R.* Difficult Gout. Dostupno na: http://www.the-rheumatologist.org/details/article/1304639/Difficult_Gout.html. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
14. *Schwartz S.* Disease of distinction. Dostupno na: http://www.stephanaschwartz.com/PDF/disease_of_distinction.pdf. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
15. *Nuki G, Simkin P.* A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. Dostupno na: http://arthritis-research.com/content/8/S1/S1. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
16. *Zemunik T, Boban M, Lauc G i sur.* Genome-wide association study of biochemical traits in Korcula Island, Croatia. Croat Med J 2009;1: 23–33.
17. *Čunović S.* Urični artritis – giht: podagra – ulozi. Zagreb: Medicinska naklada; 2000, str. 13–17.
18. *Gritzalis KC, Karamanou M, Androutsos G.* Gout in the writings of eminent ancient greek and byzantine physicians. Acta Med-Hist Adriat 2011;9:83–88.
19. *Fornaciari G, Giuffra V, Giusiani S, Fornaciari A, Villari N, Vitiello A.* The 'gout' of the Medici, Grand Dukes of Florence: a palaeopathological study. Rheumatology (Oxford) 2009;48:375–7.
20. *Ackroyd H.* Acid metabolism in dogs. British Medical Association Research. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1276360/. Datum pristupa:13. 1. 2016.
21. *Torres R, Puig JG.* Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. Orphan J Rare Dis 2007; 2:48.
22. *Rothenbacher D, Primatesta P, Ferreira A, Cea-Soriano L, García Rodríguez L.* Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. Rheumatology 2011;50:973–981.
23. *Jerončić I, Mulić R, Klišmanić Z, Rudan D, Boban M, Zgaga L.* Interactions Between Genetic variants in Glucose Transporter Type 9 (SLC2A9) and Dietary Habits in Serum Uric Acid Regulation. Croat Med J 2010;51:40–47.
24. *Gunjača G, Boban M, Pehlić M i sur.* Predictive value of 8 Genetic Loci for Serum Uric Acid Concentration. Croat Med J 2010;51:23–31.
25. *Alcohol and gout.* Dostupno na: http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/gout/alcgout.html. Datum pristupa: 13. 1. 2016.
26. *Sever S, Weinstein DA, Wolfsdorf JI, Gedik R, Schaefer EJ.* Glycogen storage disease type Ia: Linkage of glucose, glycogen, lactic acid, triglyceride, and uric acid metabolism. J Clin Lipidol 2012;6:596–600.
27. *Boban M, Modun D.* Uric acid and antioxidant effects of wine. Croat Med J 2010;51:16–22.
28. *Van der Harst P, Bakker SJL, De Boer RA i sur.* Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. Hum Mol Gen 2010;19:387–395.
29. *Miljković A, Pehlić M, Budimir D i sur.* Can genetics aggravate the health of isolated and remote populations? The case of gout, hyperuricaemia and osteoarthritis in Dalmatia. Rur Rem Health 2013;13:2153.

INDIKACIJSKE SMJERNICE ZA FETALNU EHOKARDIOGRAFIJU I NJIHOV UTJECAJ NA PRENATALNU DIJAGNOZU SRČANE BOLESTI

INDICATION GUIDELINES FOR FETAL ECHOCARDIOGRAPHY AND THEIR INFLUENCE ON PRENATAL DIAGNOSIS OF A HEART DISEASE

REA LEVICKI, SLAVICA SOVIĆ, IVAN MALČIĆ*

Deskriptori: Prirođene srčane greške – dijagnostički prikaz; Fetusne bolesti – dijagnostički prikaz; Ehokardiografija; Prenatalna ultrasonografija; Rizični čimbenici; Odabir pacijenata

Sažetak. *Deskriptivno istraživanje:* Indikacijske smjernice za fetalnu ehokardiografiju i njihov utjecaj na prenatalnu dijagnozu srčane bolesti. *Cilj:* Istražiti povezanost glavnih indikacija za fetalnu ehokardiografiju (FE) zbog kojih su trudnice upućene na pregled s konačnim nalazom. *Hipoteza:* Prirođene srčane grješke (PSG) najčešće su prirođene anomalije koje se kod trudnica s određenim indikacijama, rizičnima za njihov nastanak, uspješno otkrivaju fetalnim ehokardiografskim pregledom. To omogućava njihovo rano zbrinjavanje, a time se smanjuju morbiditet i mortalitet novorođenčadi sa srčanim bolestima te se pozitivno utječe na krivulju perinatalnog mortaliteta. Pridržavanjem propisanih indikacija povećala bi se ukupna učinkovitost FE-a i smanjio broj negativnih nalaza. *Rezultati:* Istraživanje je rađeno na uzorku od 1374 trudnice, odnosno 1380 trudnoća, koje su pregledane u Fetalnoj kardiološkoj ambulanti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 3 godine (1. 1. 2012. do 1. 1. 2015.). Većinu indikacija određivali su opstetričari, dio su uputili reumatolozi, genetičari ili drugi supspecijalisti, dok je dio trudnica tražio pregled prema vlastitoj želji. Prenatalno je srčana bolest otkrivena u 14,2% pregledanih fetusa (196/1380) od čega: ventrikularni septalni defekt (VSD) u 25%, kompleksne PSG u 15,3%, aritmije u 14,79%, kardiomiopatije (KMP) u 10,71%, koarktacija aorte (CoA) u 7,65%, aortalna valvularna stenoza (AVS) u 6,12%, bikuspidalna aortalna valvula (BAV) u 3,06%, ostalo u 16,83%. Patološki je nalaz puno češći kod žena koje su poslane na pregled s propisanom određenom indikacijom nego u onih koje su došle na pregled rutinski ili prema vlastitoj želji. *Zaključak:* Fetalna ehokardiografija dijagnostički je najučinkovitija ako se pridržavamo propisanih indikacija koje pobuđuju sumnju na primarnu srčanu bolest (PSG u obitelji, aritmije, KMP), neke sindromne bolesti fetusa, dijabetes melitus ili gestacijski dijabetes te sistemske bolesti vezivnog tkiva majke (pozitivna specifična protutijela).

Descriptors: Heart defects, congenital – diagnostic imaging; Fetal diseases – diagnostic imaging; Echocardiography; Ultrasonography, prenatal; Risk factors; Patient selection

Summary. *Descriptive study:* Fetal echocardiography indications and their role in the development of congenital heart defects in newborns. *Hypothesis:* Congenital heart defects (CHDs) are the most common birth defects diagnosed with the aid of fetal echocardiography (FE) in pregnant women with certain risk factors for CHD, enabling early treatment. *Aim:* of this study was to determine the connection between the indications which prompted physicians to refer pregnant women for FE and the CHDs caused by these indications. *Results:* The study involved 1374 pregnant women with 1380 pregnancies, referred by their primary gynecologist and examined in the Fetal cardiology clinic of theUniversity Hospital Centre Zagreb, Croatia, between the 1st January 2012 and the 1st January 2015. Most indications for FE were determined by obstetricians, while some pregnant women were referred for FE by their rheumatologist, genetic medicine specialist or physicians of other subspecialties. A few pregnant women were examined at their own request. The incidence of CHD was 14.2% (196 fetuses were diagnosed out of 1380 examined), the most common being ventricular septal defect (25%), complex CHD (15.3%), arrhythmia (14.79%), cardiomyopathy (10.71%), coarctation of the aorta (7.65%), aortic valve stenosis (6.12%) and bicuspid aortic valve (3.06%). Pathology was more likely to be detected in pregnant women referred for FE with a specific indication, in comparison to those sent for a routine examination. *Conclusion:* Fetal echocardiography is diagnostically most efficient if we adhere to the prescribed indications which may indicate a primary heart disease (CHD in family, arrhythmias, CMP), fetal syndrome disease, diabetes mellitus or gestational diabetes, and systemic diseases of the mother's linking tissue (positive specific antibodies).

Liječ Vjesn 2017;139:150–157

Prirođene srčane grješke (PSG) najčešće su prirođene anomalije s incidencijom od 6 do 8 promila prema europskim studijama te 7,6 promila prema hrvatskim epidemiološkim studijama.[1,2] Brojna istraživanja pokazuju povezanost između prenatalnog otkrivanja PSG-a i smanjenog morbiditeta oboljele novorođenčadi.[3,4] Utjecaj na smanjenje mortaliteta u većini studija nije potvrđen, ali zabilježen je smanjen mortalitet konkretno za sindrom hipoplastičnoga lijevog srca (HHLS) kada je grješka otkrivena prenatalno.[5] Najbolji način za postavljanje dijagnoze PSG-a prenatalno jest fetalna ehokardiografija (FE). Pregled se može obaviti i magnetskom rezonancijom, ali sa zanemarivim postotkom točne dijagnoze PSG-a, što stavlja FE na prvo mjesto u njihovu dijagnosticiranju, s osjetljivošću od 20 do 80%, ovisno o tehnološkim mogućnostima i iskustvu liječnika koji obavlja pregled.[6,2] U većini studija stoji zaključak da bi se FE trebao redovito raditi ženama koje imaju određene indi-

* **Opća županijska bolnica Požega** (Rea Levicki, dr. med.), **Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Slavica Sović, dr. med.), **Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, 10000 Zagreb, Kišpatićeva 12, e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 6. prosinca 2016., prihvaćeno 2. lipnja 2017.

kacije za pregled, kao što su: vlastite autoimunosne bolesti, gestacijski dijabetes, suspektni genski testovi djeteta (*double* i *triple* testovi, amniocenteza i kariogram), kod sumnje ginekologa na PSG ili anomalije drugih organskih sustava koje mogu opteretiti srce djeteta, pri postojanju PSG-a u obitelji i drugo. Svaki pregled mora sadržavati najmanje tri prikaza: 1. prikaz četiriju srčanih šupljina (4cw), 2. prikaz obaju izlaznih traktova klijetki (desne i lijeve), 3. prikaz triju velikih krvnih žila (aorta, plućna arterija, gornja šuplja vena).[1,7–9] Rano otkrivanje grješaka s pomoću FE-a dopušta planirani porođaj blizu kompetentnoga kardiološkog centra i rano kardiokirurško zbrinjavanje ako je potrebno.[5] Danas se smatra da se svaka srčana grješka može liječiti. Suvremene metode liječenja PSG-a znatno smanjuju visoki mortalitet novorođenčadi sa srčanim bolestima sa svrhom da ukupni mortalitet do završetka dojenačke dobi i u našim uvjetima ne iznosi više od 5%.[10]

Cilj istraživanja

Razmotriti indikacije zbog kojih su trudnice poslane na FE te utvrditi koliko one utječu na nalaz srčane bolesti u fetusu u usporedbi s trudnicama upućenim na pregled samo rutinski. Istražujemo također povezanost određenih indikacija i nalaza PSG-a karakterističnih za njih.

Hipoteza

Učestalost prirođenih srčanih bolesti dijagnosticiranih FE pregledom značajno je veća ako se trudnice upućuju na pregled prema propisanim indikacijama nego ako se upućuju na rutinski pregled ili dolaze prema vlastitoj želji. Dijagnosticiranje PSG-a i drugih srčanih bolesti još u fetalnoj dobi omogućava njihovo rano zbrinjavanje, a time se smanjuju morbiditet i mortalitet novorođenčadi sa srčanim bolestima i pozitivno se utječe na krivulju perinatalnog mortaliteta.

Očekivani doprinos

Dobiti bolji probir trudnica za FE koji bi trebao uključivati samo trudnice koje su zbog određenih indikacija rizične za rađanje djeteta sa srčanom bolesti. Ovakav bi pristup također omogućio smanjenje broja pregleda fetalnom ehokardiografijom kod zdravih fetusa te bi na taj način u cijelosti racionalizirao rad fetalne kardiološke službe.

Materijal i metode

U istraživanje su uključene 1374 trudnice s ukupno 1380 trudnoća (6 je trudnica praćeno u dvije trudnoće) koje su upućene u Fetalnu kardiološku ambulantu u Klinički bolnički centar (KBC) Zagreb u razdoblju od 1. 1. 2012. do 1. 1. 2015. godine (3 godine). Sve su upućene na dijagnostičku obradu FE-om zbog sumnje na PSG ili drugu srčanu bolest fetusa. Većinu trudnica uputio je na pregled opstetričar, reumatolog ili genetičar, dok je manji dio trudnica pregledan u sklopu rutinskog pregleda prema vlastitoj želji. Studija je retrospektivna, a upotrijebljene su povijesti bolesti iz poliklinič kog rada.

Rezultati istraživanja

Od 1380 trudnoća praćenih fetalnom ehokardiografijom u ovom je istraživanju u 196 (14,2%) fetusa nađen pozitivan nalaz na srčanu bolest.

Iz tablice 1. vide se najčešće indikacije zbog kojih su trudnice upućivane na FE, a to su: rutinski pregledi (336/

Tablica 1. *Glavne indikacije zbog kojih su trudnice poslane na pregled (1380 trudnoća) u Klinički bolnički centar Zagreb u razdoblju od 1. 1. 2012. do 1. 1. 2015. godine*

Table 1. *Major indications that prompted physicians to refer pregnant women (1380 pregnancies) for FE examination in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015*

Glavne indikacije kod svih pregledanih žena /Major indications for total number of expectant mothers	Broj glavnih indikacija /N of major indications	Postotak glavnih indikacija /% of major indications
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca djeteta/Fetal HLHS	3	0,21%
Grješke na razini *crux cordis* djeteta /Fetus with AVSD	3	0,21%
Ekstrasistolija djeteta /Extrasystolia in child	6	0,43%
Majka s trombofilijom /Mohter with thrombophilia	6	0,43%
Majke koje uzimaju antiepileptike /Anti-EPI drugs in mother	9	0,65%
Fetalni zastoj u rastu/Intrauterine growth retardation (IUGR)	9	0,65%
Infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev /Infections, intrathoracic effusions	15	1,08%
Anomalije mokraćnog sustava djeteta /Urinary tract anomalies	16	1,15%
Polihidramnij/oligohidramnij /Poly-oligohydramnios	17	1,23%
Diabetes mellitus tipa 1 /Diabetes mellitus type 1 and 2	18	1,30%
Ultrazvučno otkrivene tvorbe u ventrikulima /Echogenic intracardiac focus	19	1,37%
Majčine kolagenske bolesti (sistemska skleroza i sistemski eritematozni lupus) /Mother's collagen diseases	23	1,66%
Jedna arterija u pupčanoj vrpci /Single umbilical artery (SUA)	30	2,17%
Pozitivna nuhalna fetalna translucencija /Fetal nuchal translucency (FNT)	33	2,39%
Patološka amniocenteza i kariogram /Pathology in karyogram	41	2,97%
Blizanačka trudnoća/Twin pregnancy	43	3,11%
Pozitivni *double* i *triple* testovi /Double-triple screening	49	3,55%
Bolesti središnjega živčanog sustava djeteta/Fetal CNS disease	52	3,76%
Prirođene srčane grješke majke /Mother's CHD	65	4,71%
Aritmije djeteta/Fetal arrhythmias	79	5,72%
Gestacijski dijabetes /Gestational diabetes	120	8,69%
Sumnja na PSG otkrivene na ginekološkom ultrazvuku /Obstetric suspicion of CHD	144	10,43%
Prirođene srčane grješke u obitelji /CHD in family history	244	17,68%
Rutinski pregled/Routine investigation	336	24,34%

Legenda/Legend: HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome; AVSD – atrioventrikulski septumski defekt/atrioventricular septal defect; IUGR – intrauterini zastoj u rastu/intrauterine growth retardation; SjS – Sjögrenov sindrom/Sjögren's syndrome; SLE – sistemni eritemski lupus/systemic lupus erythematosus; SUA – jedna pupčana/single umbilical artery; FNT – fetalni nuhalni nabor/fetal nuchal translucency; PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart disease; N – broj/number; % – postotak/percentage

1380), prirođene srčane grješke u obitelji (244/1380), PSG otkrivene na ginekološkom ultrazvuku (144/1380), gestacijski dijabetes (120/1380), aritmije djeteta (79/1380), PSG majke (65/1380), bolesti središnjega živčanog sustava djeteta (52/1380), zatim pozitivni testovi probira, *double* i *triple* testovi (49/1380) te patološki nalazi amniocenteze i kariograma (41/1380).

Najveći postotak udjela u pozitivnim nalazima FE-a otkriven je kod sumnje na PSG (33,67%) i aritmije (12,24%) djeteta na ginekološkom ultrazvuku, zatim kod gestacijskog dijabetesa trudnice (9,18%) te kod pozitivne obiteljske anamneze na PSG (8,16%) (tablica 2.). Indikacije koje nismo našli u skupini trudnica s nalazom pozitivnim na PSG jesu anomalije mokraćnog sustava djeteta, majčina uporaba antiepileptika za vrijeme trudnoće, majke s trombofilijom, IUGR, hiperehogene tvorbe u ventrikulima i infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev (tablica 2.). Udio PSG-a i drugih srčanih bolesti kod fetusa čije su majke došle na pregled prema vlastitoj želji (bez propisanih indikacija) samo je 11,22% (22/196) u odnosu prema nalazu kod propisanih indikacija (88,78%), tako da se taj omjer može izraziti približno kao 9 : 1. Tu vidimo da će trudnice koje su došle na pregled zbog navedenih indikacija imati 88,78% veći rizik od pozitivnog nalaza fetalne ehokardiografije u odnosu prema trudnicama koje su došle na rutinski pregled premda u ukupnom broju indikacija zauzimaju čak 24,34% (tablice 1. i 2.).

Iz tablice 3. vidljivo je da je učestalost nalaza kompleksnih srčanih grješaka (15,3%) i sindroma hipoplastičnoga lijevog srca (6,12%) u nerazmjeru s njihovom učestalošću u populacijskim epidemiološkim istraživanjima. To objašnjavamo time da se te grješke zasigurno lakše uočavaju već na ginekološkom pregledu, odnosno već iz 4cw prikaza kojim se svi ginekolozi primarno koriste. Zbog istog razloga češće se nalaze kardiomiopatije (10,71%) i poremećaj ritma (14,79%). PSG za koje je nuždan prikaz velikih krvnih žila bliže su stvarnim brojevima iz epidemioloških studija (TGA, TF, koarktacija aorte). Visok postotak nalaza VSD-a na FE-u u skladu je s njegovom stvarnom pojavnošću (25%) (tablica 3.).

Gotovo svi pacijenti s kompleksnim srčanim grješkama (24%) i HHLS-om (16%) otkrivenima postpartalno liječe se neposredno nakon rođenja. Neznatne razlike proizlaze iz diferencijalne dijagnoze između hipoplastičnoga lijevog srca, sindroma hipoplastičnoga lijevog srca i graničnog (*borderline*) hipoplastičnoga lijevog srca koja se kod nekih pacijenata u cijelosti može izdiferencirati tek nakon rođenja. Neki su bolesnici „nestali“ iz evidencije možda zbog hitnosti zahvata (TGA, CoA) neposredno nakon rođenja (upućivanje u inozemne centre, zbrinjavanje u neonatološkoj jedinici, porođaj u inozemstvu – transport *in utero*), kod dijela je bolesnika postotak liječenja očekivan (TF, poremećaji ritma). Ostale se dijagnoze ispočetka prate poliklinički, a poslije se prema potrebi hospitaliziraju. Zbog otežanog praćenja svih pregledanih bolesnika u postpartalnom razdoblju (zbrinjavanje u drugim ustanovama, promjena prezimena) nalazi na tablici 4. nisu potpuni pa to naglašavamo kao nedostatak studije. Ipak, on ne remeti osnovni cilj ovog rada (tablica 4.).

Na ginekološkom ultrazvuku postavljena je sumnja kod trećine oboljelih fetusa (66/196), ne računajući aritmije, što znači da primjedbe opstetričara valja veoma respektirati. Potom po vrijednosti slijede indikacije vezane uz dijabetes melitus (22/196 – gestacijski + tip 1), srčane grješke u obitelji (21/196, ukupna obitelj + PSG u majke) te patološki

Tablica 2. *Glavne indikacije kod 196 žena kojima je nalaz FE-a bio pozitivan na srčanu bolest, pregledanih u Kliničkome bolničkom centru Zagreb između 1. 1. 2012. i 1. 1. 2015.*

Table 2. *Major indications in 196 women with fetal cardiac disease found on FE examination in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015*

Glavne indikacije za FE kod nalaza pozitivnih na PSG /The relationship of major indications and findings of CHD	Broj otkrivenih PSG-a /N of diagnosed CHD	Postotak otkrivenih PSG-a /% of diagnosed CHD
Anomalije mokraćnog sustava djeteta /Urinary tract anomalies	0	0
Majke koje uzimaju antiepileptike /Anti-EPI drugs in mother	0	0
Majka s trombofilijom /Mohter with thrombophilia	0	0
Fetalni zastoj u rastu/Intrauterine growth retardation (IUGR)	0	0
Ultrazvučno otkrivene tvorbe u ventrikulima /Echogenic intracardiac focus	0	0
Infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev /Infections, intrathoracic effusions	0	0
Grješke na razini *crux cordis* djeteta /Fetus with AVSD	1	0,51%
Majčine kolagenske bolesti (SS, SLE, MCTD) /Mother's collagen diseases	1	0,51%
Pozitivni *double* i *triple* testovi /Double-triple screening	1	0,51%
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca /Fetal HLHS	2	1,02%
Polihidramnij/oligohidramnij /Poly-oligohydramnios	2	1,02%
Jedna arterija u pupčanoj vrpci /Single umbilical artery (SUA)	2	1,02%
Pozitivan test FNT-a /Fetal nuchal translucency (FNT)	2	1,02%
Diabetes mellitus tipa 1 /Diabetes mellitus type 1 and 2	4	2,04%
Prirođene srčane grješke majke /Mother's CHD	5	2,55%
Ekstrasistolija djeteta /Extrasystolia in child	5	2,55%
Blizanačka trudnoća/Twin pregnancy	7	3,57%
Bolesti središnjega živčanog sustava djeteta/Fetal CNS disease	8	4,08%
Patološka amniocenteza i kariogram /Pathology in karyogram	10	5,10%
Prirođene srčane grješke u obitelji /CHD in family history	16	8,16%
Gestacijski dijabetes /Gestational diabetes	18	9,18%
Rutinski pregled/Routine investigation	22	11,22%
Aritmije djeteta/Fetal arrhythmias	24	12,24%
Sumnja na PSG otkrivene na ginekološkom ultrazvuku /Obstetric suspicion of CHD	66	33,67%

Legenda/Legend: HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome; AVSD – atrioventrikulski septumski defekt/atrioventricular septal defect; IUGR – intrauterini zastoj u rastu/intrauterine growth retardation; SjS – Sjögrenov sindrom/Sjögren's syndrome; SLE – sistemni eritemski lupus/systemic lupus erythematosus; SUA – jedna pupčana/single umbilical artery; FNT – fetalni nuhalni nabor/fetal nuchal translucency; PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart disease; N – broj/number; % – postotak/percentage

Tablica 3. *Raspodjela PSG-a nađenih na FE-u od ukupno 196 pozitivnih nalaza otkrivenih u Kliničkome bolničkom centru Zagreb između 1. 1. 2012. i 1. 1. 2015.*

Table 3. *Distribution of CHDs found on FE examination in 196 pregnant women examined in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015*

PSG otkrivene na fetalnoj ehokardiografiji /CHD diagnosed on fetal echocardiography	Ukupan broj PSG-a /Total number of CHD	Postotak PSG-a /% of CHD
Atrijalni septalni defekt /Atrial septal defect	1	0,51%
Aortalna valvularna stenoza s bikuspidalnom aortalnom valvulom /Aortic valve stenosis with biscuspid aortic valve	1	0,51%
Sindrom hipoplastičnoga desnog srca /Hypoplastic right heart syndrome	1	0,51%
Pulmonalna valvularna stenoza /Pulmonary valve stenosis	2	1,02%
Transpozicija velikih krvnih žila /Transposition of great arteries	3	1,53%
Fallotova tetralogija /Tetralogy of Fallot	4	2,04%
Zajednički atrioventrikularni kanal /Atrioventricular septal defect	5	2,55%
Ebsteinova bolest/Ebstein's anomaly	5	2,55%
Bikuspidalna aortalna valvula /Bicuspid aortic valve	6	3,06%
Aortalna valvularna stenoza /Aortic valve stenosis	12	6,12%
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca /Hypoplastic left heart syndrome	12	6,12%
Koarktacija aorte /Coarctation of the aorta	15	7,65%
Kardiomiopatija/Cardiomyopathies	21	10,71%
Poremećaji srčanog ritma /Heart rithm abnormality	29	14,79%
Kompleksna prirođena srčana grješka /Complex CHD	30	15,3%
Ventrikularni septalni defekt /Ventricular septal defect	49	25,0%

Legenda/Legend: PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart disease; % – postotak/percentage

Tablica 4. *Raspodjela PSG-a kod djece kojoj je PSG dijagnosticiran na FE-u, a praćena su nakon rođenja u Kliničkome bolničkom centru Zagreb između 1. 1. 2012. i 1. 1. 2015.*

Table 4. *Distribution of CHDs in newborns diagnosed with the aid of FE and monitored after birth in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015*

PSG potvrđene ehokardiografski postpartalno /CHDs confirmed with FE after birth	Broj otkrivenih PSG-a /N of diagnosed CHD	Postotak otkrivenih PSG-a /% of diagnosed CHD
Transpozicija velikih krvnih žila /Transposition of great arteries	0	0%
Koarktacija aorte /Coarctation of the aorta	0	0%
Pulmonalna valvularna stenoza /Pulmonary valve stenosis	1	2%
Aortalna valvularna stenoza /Aortic valve stenosis	1	2%
Bikuspidalna aortalna valvula /Bicuspid aortic valve	1	2%
Atrijalni septalni defekt /Atrial septal defect	2	4%
Fallotova tetralogija /Tetralogy of Fallot	2	4%
Ebsteinova bolest/Ebstein's anomaly	2	4%
Zajednički atrioventrikularni kanal /Atrioventricular septal defect	3	6%
Kardiomiopatija/Cardiomyopathies	3	6%
Poremećaji srčanog ritma /Heart rithm abnormality	6	12%
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca /Hypoplastic left heart syndrome	8	16%
Ventrikularni septalni defekt /Ventricular septal defect	9	18%
Kompleksna srčana grješka /Complex CHD	12	24%

Legenda/Legend: PSG/CHD – prirođena srčana grješka/congenital heart disease; % – postotak/percentage

nalaz amniocenteze, odnosno kariograma (10/196). Manju vrijednost nalaza srčane bolesti u djece imaju polihidramnij/oligohidramnij, pozitivan nalaz FNT-a u ranom probiru i SUA. No, nijedno se propisano indikacijsko područje ne smije zanemariti jer se neke indikacije propisuju zbog moguće terapijske prevencije, kao što je, npr., opasnost od neonatalnoga lupusnog sindroma. Poremećaji srčanog ritma češće su izolirani nego u okviru drugih dijagnoza (17 : 29), ginekolozi uočavaju većinu kompleksnih srčanih grješaka (21 : 30), kao i patološki nalaz na razini *crux cordis* (VSD 12/49 i CCAVC 4/5), a kardiomiopatije su u fetalnoj dobi najčešće vezane uz indikacijsko područje gestacijskog dijabetesa (14 : 21). Uočavamo također da od ukupnog broja otkrivenih patoloških nalaza na FE-u s anamnezom na okolnost obiteljskih srčanih bolesti (ukupna obitelj + majka = 21/196) samo manji dio otpada na prirođenu srčanu bolest majke (5/21). Ventrikularni septalni defekt nalazi se u 9 bolesnika na rutinskom FE pregledu u odnosu prema drugim propisanim indikacijama (9/49). Uočavamo također da opstrukcijske lezije izlaznog trakta lijeve klijetke (BAV sa stenozom i bez nje, AVS, CoA, HLHS) čine više od četvrtine ukupnih grješaka (46/196) (tablica 5.).

Rasprava

Od 1380 trudnoća praćenih fetalnom ehokardiografijom u ovom istraživanju u 196 (14,2%) fetusa nađen je pozitivan nalaz na srčanu bolest, najčešće PSG. Većina studija prikazuje pozitivan nalaz u oko 10% slučajeva, što znači da imamo bolji probir rizičnih trudnica od očekivanoga.[11] U istraživanju su odabrane glavne indikacije zbog kojih su trudnice na pregled upućivali većinom ginekolozi: gestacijski dijabetes (GD), dijabetes melitus tipa 1 (DM), PSG u obitelji, PSG majke, sumnja na PSG na prethodnome ginekološkom ultrazvuku, blizanačka trudnoća, bolesti središnjega živčanog sustava (SŽS/CNS) djeteta, aritmije u djeteta uključujući i ekstrasistoliju, sumnja na sindrom hipoplastičnoga lijevog srca (HHLS), grješke na razini *crux cordis* (atrioventrikularni septalni defekt), patološka amniocenteza i kariogram, majčine kolagenske bolesti (sistemska skleroza – SS i sistemski eritematozni lupus – SLE, miješana bolest vezivnog tkiva (MCTD), anomalije mokraćnog sustava djeteta, majka koja uzima antiepileptike, polihidramnij/oligohidramnij, jedna pupčana arterija (*single umbilical artery* – SUA), pozitivni *double* i *triple* testovi, majka s trombofilijom, pozitivan probir prema testu fetalne nuhalne translu-

Tablica 5. *Veza između određenih vrsta PSG-a i glavnih indikacija zbog kojih su trudnice poslane na pregled u Klinički bolnički centar Zagreb od 1. 1. 2012. do 1. 1. 2015.*

Table 5. *Relationship between CHDs and major indications that prompted physicians to refer pregnant women for examination in University Hospital Centre Zagreb between the 1st January 2012 and the 1st January 2015*

Broj srčanih grješaka otkrivenih kod ovih indikacija/Number of CHDs found in these indications	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	XIII.	XIV.	XV.	XVI.	XVII.
Aritmije djeteta/Fetal arrhythmias	1					1	2		17				1		2		24
Blizanačka trudnoća/Twin pregnancy	1								3				1		2		7
Bolesti središnjega živčanog sustava djeteta /Fetal CNS disease	1					1	1						1		4		8
Diabetes mellitus tipa 1/Diabetes mellitus type 1						1			2						1		4
Ekstrasistolija djeteta/Extrasystolia in child									4	1							5
Gestacijski dijabetes/Gestational diabetes		1		1		14									2		18
Grješke na razini *crux cordis* djeteta /Fetus with AVSD															1		1
Majčine kolagenske bolesti /Mother's collagen diseases									1								1
Rutinski pregledi/Routine investigation	1			4			3	1	1			1		1	9		21
Patološki nalazi amniocenteze i kariograma /Pathology in amniocentesis and karyogram			1			1	1						1		6		10
Polihidramnij/oligohidramnij /Poly-oligohydramnios						1				1							2
Pozitivan test nuhalne translucencije /Fetal nuchal translucency (FNT)															2		2
Pozitivni *double/triple* testovi /Double-triple screening															1		1
Srčane grješke majke/Mother's CHDs	2			1			1								1		5
Srčane grješke otkrivene na ginekološkom ultrazvuku/Obstetric suspicion of CHD	3				2	2	7	4			1	8	21	2	12	4	66
Srčane grješke u obitelji /CHD in family history	3				2				1			1	2		6	1	16
Sindrom hipoplastičnoga lijevog srca djeteta /Fetal HLHS												2					2
Jedna arterija u pupčanoj vrpci /Single umbilical artery (SUA)													2				2
Nepoznata indikacija/Unknown indication													1				1
Ukupno/Total	12	1	1	6	4	21	15	5	29	2	1	12	30	3	49	5	196

Legenda/Legend: I = aortalna stenoza/aortic stenosis, II = aortalna stenoza s bikuspidalnom aortalnom valvulom/aortic stenosis with bicuspid aortic valve, III = atrijalni septalni defekt/atrial septal defect, IV = bikuspidalna aortalna valvula/bicuspid aortic valve, V = Fallotova tetralogija/tetralogy of Fallot, VI = kardiomiopatija/cardiomyopathy, VII = koarktacija aorte/coarctation of the aorta, VIII = Ebsteinova bolest/Ebstein's anomaly, IX = poremećaji srčanog ritma/arrhythmias, X = pulmonalna stenoza/pulmonary stenosis, XI = sindrom hipoplastičnoga desnog srca/hypoplastic right heart syndrome, XII = sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome, XIII = kompleksna srčana grješka/complex heart disease, XIV = transpozicija velikih krvnih žila/transposition of the great arteries, XV = ventrikularni septalni defekt/ventricular septal defect, XVI = zajednički atrioventrikularni kanal/complete common atrioventricular canal, XVII = ukupno/total

cencije (FNT), intrauterini zastoj u rastu (IUGR), ultrazvučno otkrivene hiperehogene tvorbe u ventrikulima te infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev (tablica 1.). One se u brojnim istraživanjima dovode u vezu s nastankom PSG-a.[5–7,12–14]

Najčešće indikacije zbog kojih su trudnice upućene u našu ambulantu jesu: PSG u obitelji (17,68%), sumnja na PSG na osnovi ultrazvučnog pregleda kod opstetričara (10,43%), gestacijski dijabetes (8,69%), aritmije djeteta (5,72%) i PSG majke (4,71%). Sumnja na PSG na prethodnome ginekološkom ultrazvučnom pregledu indikacija je najčešće vezana za pozitivan nalaz FE-a te u skupini fetusa s PSG-om može činiti i više od 40% svih indikacija.[14] U našem se istraživanju također nalazi na prvome mjestu s 33,67%-tnim udjelom, što govori o nešto nižoj osjetljivosti ginekološkog ultrazvučnog pregleda na PSG, ali zato nalazimo visok postotak otkrivenih aritmija koje su potvrđene na FE-u (12,24%) (tablica 2.). Najčešće su u fetalnoj dobi bradikardije, no znaju se još naći i tahikardije te smetnje provođenja.[14–15] Od tahikardija najčešća je klinički važna supraventrikularna koja može voditi u srčano zatajenje i neimunosni hidrops te je rana dijagnoza FE pregledom bitna za rani početak terapije.[16] Gestacijski dijabetes dvostruko povećava rizik od fetalnih malformacija, najčešće od malformacija središnjega živčanog i kardiovaskularnog sustava.[17] Čak u 30% fetusa čije majke imaju gestacijski DM razvija se kardiomiopatija, a rijetko se očekuje i povezanost s grješkama poput VSD-a, atrijalnoga septalnog defekta (ASD), transpozicije velikih arterija (TGA) i CoA.[11,18–19] Od ukupno 18 patoloških nalaza FE pregledom kod trudnica s GD-om u 14 je nađena kardiomiopatija, jedno je dijete imalo AS s BAV-om, dvoje VSD i jedno izolirani BAV (tablica 2.). Odavno je uočena i genetska komponenta u nastanku PSG-a gdje u anamnezu treba uključiti barem tri generacije.[12] Zanimljiva je veća povezanost PSG-a nekoga drugog člana obitelji, najčešće brata, sestre i oca s nastankom PSG-a djeteta (8,16%), dok je puno manja učestalost nastanka PSG-a otkrivena kod djece majki koje imaju PSG (2,55%) (tablica 2.). Kod rođaka u prvom koljenu rizik od pojave PSG-a u fetusu iznosi približno 9%.[12] U prilog poligenskom nasljeđivanju srčanih grješaka govori etiopatoge-

netska osnova HHLS-a koji ima zajedničku genetsku osnovu s grješkama izlaznog trakta lijevog ventrikula: BAV-om, AVS-om, s CoA i dilatacijom ascendentne aorte.[20] Abnormalnosti središnjega živčanog sustava često se ne nalaze izolirane, nego zajedno s PSG-om poput TGA i kompleksnih PSG-a.[21] U našem istraživanju na pridružene anomalije SŽS-a otpada 4,08% PSG-a nađenih na FE-u. Djeca s PSG-om mogu imati kromosomske abnormalnosti u 9,5% slučajeva,[12] dok mi bilježimo 5,61% takve djece. Srčane su grješke češće pridružene raznim sindromima poput Downova sindroma (DS), Turnerova sindroma, Noonanina sindroma (prema Jacquelini Noonan) i Holt-Oramova sindroma.[2,22] Zato se suspektni nalazi amniocenteze, kariograma, *double* i *triple* testova moraju dodatno istražiti na FE-u u potrazi za mogućim PSG-om. Za svaki sindrom karakteristične su određene grješke, tako da kompletan atrioventrikularni septalni defekt (CCAVC) nalazimo u čak 45% djece s Downovim sindromom pa se nalaz te grješke smatra važnim za diferencijalnu dijagnozu prema DS-u.[13,23–25] Sve su blizanačke trudnoće visokorizične jer se vežu uz: visoki morbiditet uzrokovan fetalnim anomalijama, nedonošenost, malenu rodnu masu te visok mortalitet jednog ili obaju blizanaca.[26] Posebno je opasno stanje fetofetalni transfuzijski sindrom u kojem se u oba blizanca može razviti fetalni hidrops: u davatelja zbog srčanog zatajenja, a u primatelja zbog hipervolemije.[27] Iz ovoga je jasna potreba za FE-om u svih trudnica koje nose blizance, a u našem su istraživanju PSG otkrivene kod 3,57% takvih trudnoća (tablica 2.). Poznat je i utjecaj autoimunosti na razvoj PSG-a, posebno u trudnica koje boluju od Sjoegrenova sindroma ili sistemske sklerodermije (SS), sistemskog eritemskog lupusa (SLE) ili miješane bolesti vezivnog tkiva (MCTD). Kod njih se može razviti kompletni kongenitalni atrioventrikularni blok (CCAVB), što je u našem materijalu nađeno u 0,51% svih PSG-a (tablica 2.). Vjerojatnost nastanka CCAVB-a može se provjeriti i mjerenjem titra protutijela anti-SSA-Ro i anti-SSB-La koja mogu biti prisutna i kod asimptomatskih žena u 38% slučajeva.[28,29,30] Kod fetusa s PSG-om često se mogu naći ekstrakardijalne malformacije poput rascjepa nepca, muskuloskeletnih anomalija, gastrointestinalnih malformacija, malformacija genitourinarnog sustava, kraniofacijalnih malformacija i slično.[31,32] Kao valjan marker za otkrivanje fetalnih malformacija može se iskoristiti debljina nuhalnog nabora (FNT – fetalna nuhalna translucencija) gdje se s povećanjem debljine povećava i rizik od PSG-a: 3 – 3,4 mm = 3%-tni rizik; > 3,5 mm = 6%-tni rizik; > 6 mm = 24%-tni rizik; > 8,5mm = 60%-tni rizik,[14] dok je prosječna vrijednost rizika od PSG-a u našem centru bila 1,01%, a jednak rizik nosi i SUA nađena na ginekološkom ultrazvuku (tablica 2.). SUA se smatra valjanim markerom za aneuploidije, nedonošenost, nisku porođajnu težinu te višestruke ekstrakardijalne malformacije od kojih PSG zauzimaju 20,3%.[33–35] Uz teške anomalije mokraćnog sustava često se zna naći biventrikularna hipertrofija, štoviše, kod 10% svih kardiomiopatija uzrok je renalna malformacija.[36] Različite toksične nokse poput virusnih infekcija, uporabe alkohola, pušenja, uporabe nekih lijekova smatraju se uzrokom pojedinih grješaka pa je tako otkrivena veća incidencija ASD-a kod fetusa trudnica koje su pile valproičnu kiselinu ili antiepileptični lijek za vrijeme prvog trimestra trudnoće.[37,38] Zanimljivo je da ove iste indikacije u našem istraživanju nisu povezane s nastankom nijedne srčane grješke, a to su: anomalije mokraćnog sustava djeteta otkrivene na prethodnom ultrazvuku, uzimanje lijekova skupine antiepileptika za vrijeme trudnoće, majke koje boluju od trombofilije, intrauterini zastoj u rastu, ultrazvučno otkrivene tvorbe u ventrikulima, infekcije/hidrotoraks/pleuralni izljev. Zato smatramo da ovi nalazi nisu stroga indikacija za FE (tablica 2.).

Dio žena dolazi na ultrazvuk u sklopu rutinskog pregleda, zapravo bez indikacije koja bi bila rizična za nastanak PSG-a. Te se žene javljaju na pregled zbog svoje želje za njim, bez posebne preporuke ginekologa. Među skupinom žena koje su došle na rutinski pregled samo su 22 trudnice (11,22%) s pozitivnim nalazom FE-a na PSG, a druge indikacije obuhvaćaju 88,78% pozitivnih nalaza. Iz ovoga zaključujemo da se očekivano pozitivni nalaz kod propisanih indikacija prema očekivano pozitivnom nalazu kod rutinskog pregleda nalazi približno u omjeru 9 : 1. Drugim riječima, najracionalniji rezultati postižu se uz poštovanje indikacijskih smjernica (usporedba tablica 1. i 2.).

Nakon rođenja praćeno je 45-ero djece koja su imala PSG otkriven na FE-u i potvrđen na pedijatrijskom ultrazvuku. Zbog ograničenja u kojima su postnatalno mogla biti pregledana samo djeca koja su došla u Klinički bolnički centar Zagreb osjetljivost FE-a kao pretrage nije se mogla izračunati u ovom istraživanju. Dojam je da su osjetljivost i specifičnost naše pretrage visoke i nastojat ćemo ga cjelokupno opisati u posebnom istraživanju. Za egzaktno ispitivanje vrijednosti pretrage valjalo bi u zasebnom istraživanju učiniti analizu ROC (*Receiver operating characteristic analysis*) jer ona uključuje senzitivnost, specifičnost, lažno pozitivne i lažno negativne nalaze (s 5 mogućih kriterija: sigurno pozitivan, vjerojatno pozitivan, suspektan, vjerojatno negativan i sigurno negativan), koristeći se i analizom vjerojatnosti (Bayesov princip vjerojatnosti). Dodatni je problem u retrospektivnom istraživanju vrlo česta promjena prezimena majke tijekom vremena. Prema literaturnim podatcima, raspon osjetljivosti za FE iznosi od 38 do približno 100%, najčešće oko 90%, dok većina studija nalazi specifičnost pretrage od 99%.[2,19,34,39] Ta osjetljivost zapravo ovisi o znanju i iskustvu liječnika koji obavlja pregled, o gestacijskoj dobi u kojoj je trudnica došla na pregled, o broju pregleda koji su obavljeni jednoj trudnici te o konstituciji trudnice,[2,34] ali i o vrsti statističkih modela kojima se ispituje vrijednost metode.

U ovom su istraživanju promatrane ove grješke: ventrikularni i atrijalni septalni defekt (VSD i ASD), pulmonalna valvularna stenoza (PVS), Fallotova tetralogija (TF), TGA, AVS, CoA, CCAVC, HHLS, KMP, poremećaji srčanog ritma, Ebsteinova bolest (MbE), BAV i kompleksni PSG. Na temelju dobivenih rezultata najveću zastupljenost na FE-u imali su redom: VSD, složeni PSG, poremećaji srčanog ritma, KMP, CoA, AVS te HHLS (tablica 3.). Slični su rezultati i očekivani osim niskog udjela ASD-a. Takav rezultat tumačimo činjenicom da je ASD ovdje češće otkriven u sklopu složenoga PSG-a kao jedan od poremećaja nego što se pojavljivao kao izolirani defekt. VSD je najčešći PSG koji čini više od 25% svih PSG-a,[40,41] a s jednakom učestalošću bio je zastupljen i u našoj skupini djece. Postoji velik broj teških grješaka koje nisu pojedinačno imenovane u ovom istraživanju – čak 15,3%, visoko su zastupljene i aritmije djeteta (14,79%) te KMP (10,71%), zatim nalazimo CoA u 7,65%, HHLS u 6,12% i AVS također u 6,12% (tablica 3.). Druga istraživanja bilježe učestalost CoA između 5 i 10% te HLLS-a od 7 do 9% ukupnih PSG-a.[22,42]

Uspoređujući raspodjelu PSG-a otkrivenih na FE-u i PSG-a otkrivenih kod djece nakon rođenja, dolazimo do određenih odstupanja. Naime, na FE-u najučestalije grješke nabrojene prema zastupljenosti jesu: kompleksni PSG, VSD, HHLS, poremećaji srčanog ritma, CMP, CCAVC,

MbE te TE (tablica 4.). Djeca s HHLS-om moraju biti operirana već u prvim tjednima života, a relativno rana operacija nužna je i kod djece rođene s Fallotovom tetralogijom.[22,43,44] Vidimo da grješke koje su visoko zastupljene na tablici 4. spadaju u one kompleksnije za koje je nužno ranije zbrinjavanje. Iz ovoga možemo zaključiti da su se u centar pretežno dovodila djeca teže patologije za koju je vjerojatno kardiokirurški zahvat bio potreban ubrzo nakon rođenja, stoga imamo velik udio tih grješaka kod djece na pedijatrijskom ultrazvuku. Možemo pretpostaviti da su djeca lakše patologije bila nadzirana u manjim bolnicama jer kardiokirurški zahvat nije bio potreban ubrzo nakon rođenja pa su se kontrolirala u najbližim bolnicama, odnosno nisu trebala dolaziti u kliniku odmah nakon rođenja.

Ovim istraživanjem već je utvrđena povezanost između određenih indikacija i PSG-a koje one uzrokuju s vjerojatnošću od 88,78% (tablica 1.). Na temelju rezultata možemo zaključiti koje se indikacije vežu za pojedine PSG, odnosno koje se indikacije mogu smatrati uzrokom određenih PSG-a. Tako se kod trudnica upućenih zbog sumnje na aritmiju djeteta na ginekološkom ultrazvuku one potvrđuju i na FE-u. U blizanačkim trudnoćama često se nađu aritmije djeteta i VSD. Kod djece kojoj je ginekolog ustanovio jedan od poremećaja razvoja SŽS-a također se najčešće nađe VSD. Gestacijski dijabetes i dijabetes melitus tipa 1 bili su uzrokom uvjerljivo najvećeg broja kardiomiopatija, a između ostaloga bili su uzrokom i određenih poremećaja srčanog ritma te VSD-a (tablica 5.). Neregulirana koncentracija glukoze u krvi trudnice uzrokuje zadebljanje pretežno interventrikularnog septuma i stijenke lijeve klijetke fetusa koja može zadebljati dovoljno da nastane kardiomiopatija fetalnog srca.[2,19] Poremećaji debljine miokarda mogu posljedično utjecati na provodni sustav srca pa dovesti do razvoja aritmija kod te djece.[45] U 3,5% fetusa trudnica koje imaju SLE razvit će se neonatalni lupusni sindrom koji se očituje kompletnim atrioventrikularnim blokom, lupusnim osipom, a katkad i zahvaćanjem jetre ili krvotvornog sustava.[30,46] Visoko suspektni nalazi amniocenteze, kariograma te *double* i *triple* testova otkrili su znatan broj VSD-a, a zatim: ASD, KMP, složeni PSG i CoA iz čega vidimo da testovi probira otkrivaju širok spektar PSG-a.[5] Ventrikularni septalni defekt kao najzastupljeniji PSG[40] očekivano se našao u velikom postotku kod različitih indikacija. Genska komponenta nastanka srčanih bolesti ovdje je dovedena u vezu s patološkim razvojem aorte. Kod djece majki koje imaju PSG uočena je veća učestalost: atrioventrikularnoga septalnog defekta (AVSD), AVS-a koji se često pojavljuje s BAV-om, zatim TF-a i TGA.[14] Djeca te skupine trudnica u našem su istraživanju pretežno imala patologiju aorte: AVS, BAV i CoA. Kod djece kojoj su PSG bile prisutne u obitelji često se javlja AVS, ali tu je uočena i visoka učestalost kompleksnih grješaka poput TF-a i složenog PSG-a te najzastupljenija grješka VSD. Trudnicama kojima je otkrivena SUA rijetko su nađeni patološki nalazi na FE-u, ali su tu bile prisutne samo teške PSG. Na ginekološkom ultrazvuku može se otkriti velik postotak PSG-a ako se rabe sva 4 načina prikaza, a najveći postotak od svih grješaka koje oni detektiraju čine složene PSG s 54%.[47] To je najveća skupina PSG-a među kojima su najčešći: složeni PSG, VSD, HLHS, CoA, MbE i CCAVC. Tu vidimo da ginekolozi bolje detektiraju složenije srčane grješke s višestrukom patologijom, što se lakše i uoči kao poremećaj u odnosu prema normalnom nalazu srca za razliku od izoliranih defekata koje rjeđe uočavaju.

Iz ovih podataka možemo izdvojiti glavne indikacije prema kojima smatramo da bi trudnice ubuduće apsolutno trebalo upućivati na FE, a to su: PSG, aritmije i ekstrasistolije otkrivene na ginekološkom ultrazvuku, gestacijski dijabetes, PSG u obitelji i kod majke, bolesti SŽS-a fetusa, blizanačka trudnoća, dijabetes melitus tipa 1, HLHS otkriven na ginekološkom UZ-u, polihidramnij/oligohidramnij, SUA, pozitivan test FNT-a, grješke na razini *crux cordis* otkrivene na ginekološkom UZ-u, majčine kolagenske bolesti (SS, SLE, MCTD), pozitivni *double* i *triple* testovi, kao i patološki nalazi amniocenteze i kariograma (tablica 2.).

Zaključak

Na fetalni ehokardiografski pregled valjalo bi uputiti samo trudnice s propisanim indikacijama, ponajviše zbog prethodne pojave PSG-a u obitelji ili opstetričarove (ginekologove) sumnje na PSG, zbog aritmogenih epizoda otkrivenih na prethodnom ginekološkom ultrazvuku, gestacijskog dijabetesa, dijabetesa melitusa tipa 1, bolesti SŽS-a djeteta, blizanačke trudnoće i sistemskih bolesti vezivnog tkiva u majke. Najčešće otkrivene srčane bolesti u djece na osnovi propisanih indikacija jesu: ventrikularni septalni defekt, složena prirođena srčana grješka, poremećaji srčanog ritma, kardiomiopatije, koarktacija aorte, sindrom hipoplastičnoga lijevog srca i aortalna valvularna stenoza. Pridržavanje preporučenih indikacijskih smjernica znatno bi smanjilo broj pregleda fetusa s normalnim srcem.

Kratice:

PSG – prirođene srčane grješke, FE – fetalna ehokardiografija, VSD – ventrikularni septalni defekt, KMP – kardiomiopatija, CoA – koarktacija aorte, AVS – aortalna valvularna stenoza, BAV – bikuspidalna aortalna valvula, UZ – ultrazvuk, HLHS – sindrom hipoplastičnoga lijevog srca, 4cw – pogled u sve četiri srčane šupljine (engl. *four chamber view*), AO – aorta, PA – plućna arterija, VCS – gornja šuplja vena (lat. *vena cava superior*), IUGR – intrauterini zastoj u rastu, GD – gestacijski dijabetes, DM – dijabetes melitus, SŽS (CNS) – središnji živčani sustav, SS – Sjoegrenov sindrom (sistemska sklerodermija), SLE – sistemski eritemski lupus, MCTD – miješana bolest vezivnog tkiva (engl. *mixt connective tissue disease*), SUA – jedna arterija u pupčanoj vrpci (engl. *single umbilical arteria*), FNT – fetalna nuhalna translucencija, ASD – atrijalni septalni defekt, TGA – transpozicija velikih arterija (engl. *transposition of great arteries*), DS – Downov sindrom, CCAVC – kompletni zajednički atrioventrikularni kanal (engl. *complete common atrioventricular cannal*), PVS – pulmonalna valvularna stenoza, TF – Fallotova tetralogija, MbE – Ebsteinova bolest (lat. *morbus Ebstein*), AVSD – atrioventrikularni septalni defekt

LITERATURA

1. *Li Y, Hua Y, Fang J i sur.* Performance of Different Scan Protocols of Fetal Echocardiography in the Diagnosis of Fetal Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2013; 8(6):e65484. doi:10.1371/journal.pone.0065484.
2. *Dilber D, Malčić I.* Spectrum of congenital heart defects in Croatia. Eur J Pediatr 2010;169(5):543–50.
3. *Landis BJ, Levey A, Levasseur SM i sur.* Diagnosis of Congenital Heart Disease and Birth Outcomes. Pediatr Cardiol 2013;34(3):597–605.
4. *Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS i sur.* The Impact of Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Disease on Neonatal Outcomes. Pediatr Cardiol 2010;31(5):587–97.
5. *Simpson JM.* Impact of fetal echocardiography. Ann Pediatr Cardiol 2009;2(1):41–50.
6. *Marino T.* (2015) Prenatal Diagnosis for Congenital Malformations and Genetic Disorders. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/1200683-overview. Datum pristupa: 15. siječnja 2015.

7. *Springer SC.* Prenatal Diagnosis and Fetal Therapy. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/936318-overview. Datum pristupa: 28. travnja 2014.
8. *Cohen L, Mangers K, Platt L i sur.* Quality of 2- and 3-Dimensional Fast Acquisition Fetal Cardiac Imaging at 18 to 22 Weeks. J Ultrasound Med 2009;28:595–601.
9. *Malčić I, Škrablin-Kučić S i sur.* Fetalna i neonatalna kardiologija, 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
10. *Malčić I, Dilber D, Kniewald H i sur.* Hrvatske populacijske i kliničke epidemiološke studije prirođenih srčanih grješaka (1995. – 2011.): primjena pokazatelja ABC i kardiokirurškog modela RACHS-1 za procjenu kvalitete zbrinjavanja prirođenih srčanih grješaka. Liječ Vjesn 2015:137;348–56.
11. *Rocha LA, Araujo EJ i sur.* Prenatal Detection of Congenital Heart Diseases: One-Year Survey Performing a Screening Protocol in a Single Reference Center in Brazil. Cardiol Res Pract. Published online 2014 Jan 12. doi10.1155/2014/175635.
12. *Fung A, Manlhiot C, Naik S i sur.* Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Diseases in Current Era. J Am Heart Assoc 2013; 2(3):e000064. doi: 10.1161/JAHA.113.000064.
13. *Kataquiri MR, Araujo EJ, Silva Bussamra LC, Marcondes Marchado Nardozza L, Fernandes Moron A.* Influence of Second-Trimester Ultrasound Markers for Down Syndrome in Pregnant Women of Advanced Maternal Age. J Pregnancy 2014;2014:725–30.
14. *Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK i sur.* Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease. Circulation 2014;129:2183–242.
15. *Tutschek B, Schmidt KG.* Pulsed Wave Tissue Doppler Echocardiography for the Analysis of Fetal Cardiac Arrhythmias. Ultrasound Obstetr Gynecol 2011;38(4):406–12.
16. *Sokol V, Juras J, Malčić I, Blajić J, Ivanišević M.* Digoksin i amiodaron kod trajne supraventrikularne tahikardije i neimunološkog fetalnog hidropsa. Gynaecolog Perinatol 2010;20(1):44–47.
17. *Moore TR.* Diabetes Mellitus and Pregnancy. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/127547-overview. Datum pristupa: 7. srpnja 2014.
18. *Potter CF, Kicklighter SD.* Infant of Diabetic Mother. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/974230-overview. Datum pristupa: 10. svibnja 2013.
19. *Tabib A, Shirzad N, Sheikhbahaei S i sur.* Malformation in Fetuses of Gestational and Pre Gestational Diabetic Mothers. Iran J Pediatr 2013; 23(6):664–668.
20. *Malčić I, Dasović-Buljević A, Grgat J.* Genetika u razumijevanju sindroma hipoplastičnog lijevog srca. Paediatr Croat 2013;57:349–55.
21. *Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S i sur.* Abnormal Brain Development in Newborns with Congenital Heart Disease. N Engl J Med 2007; 357:1928–38.
22. *Syamasundar Rao P, Turner DR.* Pediatric Hypoplastic Left Heart Syndrome. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/890196-overview. Datum pristupa: 22. ožujka 2013.
23. *Pettersen M.* Pediatric Complete Atrioventricular Septal Defects. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/893914-overview. Datum pristupa: 19. prosinca 2013.
24. *Taylor MD, Eidem BW.* Muscular Ventricular Septal Defect. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/899873-overview. Datum pristupa: 4. studenoga 2013.
25. *Al-Biltagi MA.* Echocardiography in Children with Down Syndrome. World J Clin Pediatr 2013;2(4):36–45.
26. *Fletcher GE, Zach T.* Multiple Births. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/977234-overview. Datum pristupa: 13. siječnja 2015.
27. *Zach T, Barsoom MJ.* Twin-to Twin Transfusion Syndrome. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/271752-overview. Datum pristupa: 14. lipnja 2013.
28. *Santos-Pardo I, Martinez-Morillo M, Villuendas R, Bayes-Genis A.* Anti-Ro Antibodies and Reversible Atrioventricular Block. N Engl J Med 2013;368:2335–7.
29. *Berg C, Geipel A, Kohl T i sur.* Atrioventricular block detected in fetal life: associates anomalies and potential prognostic markers. Ultrasound Obstetr Gynecol 2005;26:4–15. doi:10.1002/uog.1918.
30. *Malčić I, Kniewald H, Benjak V, Dorner S.* Kongenitalni atrioventrikularni blok – neonatalni lupusni sindrom. Congenital Heart Atrioventricular Block – Neonatal lupus syndrome. Pediatr Croat 2004;48:121–5.
31. *Glasser JG.* Pediatric Omphalocele and Gastroschisis. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/975583-overview. Datum pristupa: 28. travnja 2015.
32. *Carter BS, Boyd RL.* Polyhydramnions and Oligohydramnions. Medscape. Dostupno na: http://reference.medscape.com/article/975821-overview. Datum pristupa: 7. siječnja 2015.
33. *Martinez-Payo C, Cabezas E, Nieto Y, Ruiz de Azua M, Garcia-Benasach F, Iglesias E.* Detection of Single Umbilical Artery in the First Trimester Ultrasound: Its Value as a Marker of Fetal Malformations. Biomed Res Int 2014;2014:548729.
34. *Tasha I, Brook R, Frasure H, Lazebnik N.* Prenatal Detection of Cardiac Anomalies in Fetuses with Single Umbilical Artery: Diagnostic Accuracy Comparison of Maternal-Fetal-Medicine and Pediatric Cardiologist. J Pregnancy 2014;2014:265421. doi: 10.1155/2014/265421.
35. *Beall MH, Ross MG.* Umbilical Cord Complications. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/262470-overview. Datum pristupa: 10. rujna 2015.
36. *Merz WM, Kübler K, Fimmers R, Willruth A, Stoffel-Wagner B, Gembruch U.* Cardiorenal Syndrome is Present in Human Fetuses with Severe, Isolated Urinary Tract Malformations. PLoS One 2013;8(5): e63664.
37. *Jentink J, Loane MA, Dolk H i sur.* Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. N Engl J Med 2010; 362:2185–93.
38. *Marino T, Gompf SG.* Viral Infections and Pregnancy. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/235213-overview. Datum pristupa: 3. prosinca 2014.
39. *Qingqing W, Man L, Lirong J i sur.* Application of the 3-Vessel View in Routine Prenatal Sonographic Screening for Congenital Heart Disease. J Ultrasound Med 2009;28(10):1319–24.
40. *Singh VN, Nanda NC.* Ventricular Septal Defect Imaging. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/351705-overview. Datum pristupa: 18. listopada 2013.
41. *Gessner IH, Bayne EJ.* Supracristal Ventricular Septal Defect. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/900108-overview. Datum pristupa: 31. kolovoza 2015.
42. *Shah SN, Shah AN.* Aortic Coarctation. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/150369-overview. Datum pristupa: 27. ožujka 2014.
43. *McElhinhey DB, Wernovsky G.* Truncus Arteriosus. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/892489-overview. Datum pristupa: 15. siječnja 2015.
44. *Bhimji S, Mancini MC.* Tetralogy of Fallot. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/2035949-overview. Datum pristupa: 29. travnja 2014.
45. *Gupta M, Murray Hamilton R.* Pediatric Congenital Atrioventricular Block. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/894703-overview. Datum pristupa: 18. rujna 2013.
46. *Khurana R, Wolf RE.* Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. Medscape. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/335055-overview. Datum pristupa: 29. travnja 2014.
47. *Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH.* Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. Ultrasound Obstetr Gynecol 2011;37(3):296–301.

BOLESNICI S POVIŠENOM KONCENTRACIJOM KREATIN KINAZE U REUMATOLOŠKOJ AMBULANTI – PRIKAZ SKUPINE BOLESNIKA

PATIENTS WITH ELEVATED CREATINE KINASE LEVELS IN RHEUMATOLOGY OUTPATIENT CLINIC – CASE SERIES

MARKO BAREŠIĆ, KREŠIMIR RUKAVINA, IVAN PADJEN, KAMELIJA ŽARKOVIĆ, BRANIMIR ANIĆ*

Deskriptori: Kreatin kinaza – u krvi; Polimiozitis – diagnoza, liječenje; Dermatomiozitis – dijagnoza, liječenje; Elektromiografija; Skeletni mišići – patologija; Biopsija

Sažetak. Kreatin kinaza (CK) enzim je koji dovodi do pretvorbe kreatina u kreatin fosfat te se nalazi u različitim tkivima tijela. Kliničku važnost ima CK podrijetlom iz mišića jer je biljeg oštećenja mišića različitim uzrocima. Povišene vrijednosti CK učestali su razlog upućivanja bolesnika reumatologu pod sumnjom na upalnu idiopatsku miopatiju. U tekstu su analizirani podaci dobiveni promatranjem skupine bolesnika upućenih u polikliničku ambulantu u razdoblju od dvije godine. Analizirani su podaci za ukupno 23 bolesnika (16 žena i 7 muškaraca), u dobi između 31 i 78 godina (prosječne dobi 53,43 godine). Upalna bolest mišića utvrđena je u 13/23 (56,52%) bolesnika (polimiozitis u 76,92%, a dermatomiozitis u 23,08%). Liječenje je uz nefarmakološke mjere uključivalo glukokortikoide i kombinaciju s imunosupresivima i/ili imunomodulatorima (azatioprin, metotreksat, antimalarik i intravenski imunoglobulini).

Descriptors: Creatine kinase – blood, polymyositis – diagnosis, therapy; Dermatomyositis – diagnosis, therapy; Electromyography; Muscle, sceletal – pathology; Biopsy

Summary. Creatine kinase (CK) is an enzyme found in different tissues and is responsible for the conversion of creatine into phosphocreatine. Muscle-derived CK has clinical significance as a marker of muscle injury. Elevated levels of CK are a frequent reason for referring the patient with suspected inflammatory idiopathic myopathies to the Rheumatology outpatient clinic. We analyzed the data from 23 referred patients collected over the period of two years. The analyzed data were collected from 16 female and 7 male patients aged 31 to 78 (with the average age of 53.43 years). Inflammatory idiopathic myopathies were confirmed in 13/23 (56.52%) patients (polymyositis in 76,92% and dermatomyositis in 23.08%). The treatment included nonpharmacological modalities and different immunosuppressive and/or immunomodulatory drugs (glucocorticoids, azathioprine, methotrexate, antimalarials and intravenous immunoglobulines).

Liječ Vjesn 2017;139:158–162

Enzim kreatin kinaza (CK), u literaturi rjeđe poznat i kao kreatin fosfokinaza (CPK), važan je enzim koji katalizira reverzibilnu reakciju fosforilacije adenozin difosfata čime nastaje adenozin trifosfat, nukleotid bitan u unutarstaničnoj proizvodnji energije. CK je dimerna molekula koja se nalazi pretežno u miokardu, poprečnoprugastom odnosno skeletnome mišiću te u mozgu i plućima. Sastoji se od M i/ili B-podjedinica[1] tako da postoje tri različita izoenzima: CK-MM, CK-MB i CK-BB. CK-BB ili CK1 specifičan je za tkivo mozga i pluća, CK-MB ili CK2 za miokard, dok je CK-MM ili CK3 specifičan za skeletnu muskulaturu. Kod zdravih osoba izoenzim CK-MM čini gotovo 100% cirkulirajuće kreatin kinaze, dok se izoenzimi MB i BB mogu naći samo pri oštećenju tkiva specifičnih za njih.[1,2]

Povišenje koncentracije serumskog CK može se očekivati prilikom svake tjelovježbe te namjerne ili nenamjerne traume (npr., intramuskularna injekcija ili udarac).

Povišene koncentracije CK biljeg su oštećenja mišića različitih etiologija.

Uz porast koncentracije CK mogu biti povišeni i drugi enzimi – alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), aldolaza i laktat dehidrogenaza (LDH).[1,2] Vrijednosti navedenih enzima valja pratiti jer njihova koncentracija korelira s aktivnosti upalnih miopatija.

U spektar reumatskih entiteta koji povisuju koncentracije CK ubrojene su bolesti iz skupine idiopatskih upalnih miopatija. One su rijetka, stečena stanja koja zahvaćaju ponajprije skeletne mišiće te imaju složenu i ne sasvim razjašnjenu patofiziološku osnovu. Idiopatske upalne miopatije uključuju tri entiteta – polimiozitis (PM), dermatomiozitis (DM), miozitis s inkluzijskim tjelešcima (engl. *Inclusion body myositis* – IBM)[3–6] (tablica 1.). Prema pojedinim autorima, valja istaknuti postojanje i četvrtog entiteta – nekrotizirajuće autoimunosne miopatije.[7]

Polimiozitis je upalna bolest mišića koja je karakterizirana zahvaćanjem proksimalne muskulature, klinički se očituje kao slabost mišića, a uvjetovana je upalom na razini mišićnih vlakana. Za razliku od PM-a, dermatomiozitis uz

* **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb,** (Marko Barešić, dr. med.; Krešimir Rukavina, dr. med.; dr. sc. Ivan Padjen, dr. med.; prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.), **Zavod za neuropatologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Kamelija Žarković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Barešić, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: markobaresic@gmail.com

Primljeno 6. veljače 2017., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

Tablica 1. *Kriteriji za postavljanje dijagnoze idiopatskih upalnih miopatija*
Table 1. *Diagnostic criteria for the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies*

Kriteriji za postavljanje dijagnoze polimiozitisa i dermatomiozitisa / Diagnostic criteria for the diagnosis of polymyositis and dermatomyositis*:*
1. simetrična (obostrana) slabost proksimalnih skupina mišića / symmetrical (bilateral) proximal muscle weakness.
2. povišene serumske koncentracije enzima skeletnih mišića – CK, aldolaza, AST, ALT / elevated serum concentrations of skeletal muscle enzymes – CK, aldolase, AST, ALT
3. patološki nalaz EMNG-a (miopatski uzorak) / pathological finding of EMNG (myopathic pattern)
4. dokaz upalnoga staničnog infiltrata u bioptatu mišića / evidence of inflammatory cellular infiltrate in the muscle biopsy
5. karakteristične kožne promjene kod dermatomiozitisa (Gottronove papule, heliotropni osip). / Typical skin changes in dermatomyositis (Gottron's papules, heliotrope rush).
Sigurna dijagnoza polimiozitisa – prisutni kriteriji 1 – 4; moguća ili vjerojatna dijagnoza polimiozitisa – prisutna dva ili tri kriterija od navedenoga 1 – 4; sigurna dijagnoza dermatomiozitisa – prisutan kriterij 5 i tri kriterija od navedenoga 1 – 4; moguća ili vjerojatna dijagnoza dermatomiozitisa – prisutan kriterij 5 i jedan ili dva kriterija od navedenoga 1 – 4. / Defined diagnosis of polymyositis – criteria 1 – 4; probable or possible diagnosis of polymyositis – two or three 1 – 4 criteria; defined diagnosis of dermatomyositis – criterion 5 and three criteria 1 – 4; probable or possible diagnosis of dermatomyositis – criterion 5 and one or two criteria 1 – 4.
Kriteriji su primjenjivi nakon isključenja drugih uzroka miopatija (infektivnih, toksičnih, metaboličkih, neuroloških i endokrinoloških). / Other causes of myopathies should be excluded (infective, toxic, metabolic, neurological and endocrinological).
Kriteriji za dijagnozu miozitisa s inkluzijskim tjelešcima / Diagnostic criteria for the diagnosis of inclusion body myositis*:*
Klinički kriteriji / Clinical criteria:
1. trajanje bolesti > 6 mjeseci / duration of the disease >6 months
2. dob bolesnika > 30 godina / age of the patient >30 years
3. zahvaćanje proksimalnih i distalnih mišićnih skupina gornjih i donjih ekstremiteta uz predominantnu slabost mišića fleksora. / affection of the proximal and distal muscle groups of the upper and lower extremities (with weakness of the flexor muscles)
Laboratorijski kriteriji / Laboratory criteria:
1. povišena koncentracija serumskog CK, no manje od 12 puta od gornje normale ili uredna koncentracija CK / elevated levels of CK (less than 12 times of the upper normal level or normal CK level)
2. biopsija mišića s prisutnošću mononuklearnoga staničnog infiltrata, vakuoliziranim mišićnim vlaknima i nakupine unutarstaničnog amiloida te tubulofilamenti veličine 15 – 18 nm (elektronska mikroskopija) / muscle biopsy with the mononuclear cell infiltrate, muscle fiber vacuolisation and intracellular amyloid and tubulofilaments size 15 – 18 nm (on electron microscope)
3. patološki EMNG nalaz – miopatski uzorak. / pathological EMNG finding myopathic pattern.

* prilagođeno prema[4,5] / adapted from[4,5].

afekciju proksimalnih mišića uključuje i promjene na koži. Tipične kožne promjene koje nalazimo u DM-u jesu heliotropni osip, Gottronove papule i eritematozne eflorescencije trupa.[6–9] Miozitis s inkluzijskim tjelešcima (IBM) najrjeđi je oblik upalne miopatije, a karakteriziran je progresivnom slabošću proksimalne i distalne muskulature gornjih i donjih ekstremiteta. Bolest dolazi u dva oblika – nasljednom i sporadičnom, a oba neadekvatno reagiraju na imunosupresivnu terapiju te najčešće liječenje uključuje simptomatske mjere.[9–11] Nekrotizirajuća autoimunosna miopatija (NAM) noviji je imunosno posredovan entitet koji uključuje histološku sliku mišićne nekroze bez znatne upalne komponente, a kao entitet obuhvaća do 20% svih upalnih miopatija.[7] Patofiziološki mehanizam PM-a i IBM-a posredovan je limfocitima T (CD8+), dok je DM mikroangiopatija posredovana komplementom.[3]

Povišene vrijednosti CK mogu se detektirati i u različitim drugim stanjima.

Statinska miopatija čest je uzrok povišenja vrijednosti CK. Statini (lijekovi koji svoje djelovanje ostvaruju blokiranjem enzima 3-hidroksi, 3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze) mogu izazvati statinsku miopatiju u do 10% bolesnika koji uzimaju te lijekove.[13] Infektivne bolesti, najčešće virusi, no i različite bakterije i gljive mogu povisiti koncentraciju CK u serumu. Tkivne parazitoze mogu dovesti do pojave miopatija, a najčešći uzročnici jesu *Trichinella spiralis* (trihineloza), *Taenia solium* (cisticerkoza) i *Toxoplasma gondii* (toksoplazmoza). Liječenje uključuje primjenu antimikrobnih lijekova.[14] Endokrinološki uzrokovane miopatije nastaju zbog bolesti štitnjače, nadbubrežnih i paratiroidnih žlijezda.[12] Amiloidna miopatija rijetko je stanje koje se često ne dijagnosticira jer se bioptati mišića rutinski ne boje Kongo-crvenilom. Klinički se uglavnom prezentira nespecifično, a najčešće je riječ o slabosti proksimalnih mišićnih skupina uz laboratorijski povišene koncentracije CK.[15]

Mialgija/mialgije, pa čak i miozitis mogu biti naznaka paraneoplastičkog sindroma te se preporučuje probir bolesnika na neoplazme ako za to postoji klinička indikacija.[16]

Koncentracije serumskog CK bit će povišene i u lizosomskim bolestima nakupljanja. Pompeova bolest ili bolest nakupljanja glikogena tipa 2 prva je opisana bolest nakupljanja. Manifestira se kao dječji ili klasični oblik koji se prezentira hipertrofičnom kardiomiopatijom; neklasični dječji, adolescentni i adultni oblik u kojima miokard nije zahvaćen. Koncentracija CK u većini će slučajeva u svim formama bolesti biti povišena iako katkad može biti i u referentnim vrijednostima kod adultnog tipa bolesti.[17]

Liječenje upalnih idiopatskih miopatija uključuje ponajprije primjenu glukokortikoida kao zlatnoga terapijskog standarda.[18] Daljnja strategija liječenja ovisi o učinkovitosti glukokortikoida te se primjenjuju imunosupresivni lijekovi (metotreksat, azatioprin, ciklosporin A, ciklofosfamid i sl.), intravenski imunoglobulini, a u novije vrijeme i biološki lijekovi (blokatori TNF-alfa, rituksimab).[19–22] U liječenju miopatija nezaobilazne su i nefarmakološke mjere liječenja (osobito ciljana fizikalna terapija jačanja mišića i sl.).[23]

Materijal i metode

U polikliničkoj ambulanti Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, u razdoblju od 2 godine (2011. i 2012.) retrogradno su analizirani podaci prikupljeni od 23 bolesnika koji su upućeni zbog povišenih vrijednosti CK. Svim bolesnicima prethodno je isključena jasna kardiogena etiologija povišenog CK na temelju kliničke slike te kardiološkog pregleda koji je uključivao EKG i u nekim slučajevima ergometriju.

Rezultati

Retrogradno su tijekom dvije promatrane godine analizirani podaci za ukupno 23 bolesnika, od kojih su 16 bile žene, a 7 muškarci. Prosječna dob bolesnika iznosila je 53,43 godine (raspon 31 – 78 godina) (slika 1.). Svim bolesnicima učinjena je standardna laboratorijska obrada koja je uključila određivanje koncentracije CK. Najniža koncentracija CK prilikom prvog pregleda u reumatološkoj ambulanti bila je 193 U/l, a najviša 16.373 U/l (normalne koncentracije CK iznose < 177 U/l za muškarce i < 153 U/l za žene) (slika 2.). Svim bolesnicima učinjena je elektromioneurografija (EMNG). Do konačne dijagnoze pokušalo se doći neinvazivnim metodama, no u većini slučajeva ipak se pristupilo i invazivnom zahvatu. Biopsija mišića učinjena je u 18/23 bolesnika (78,26%). Mjesto biopsije poprečnopruga-

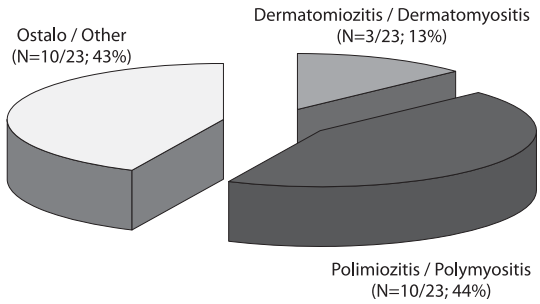
	N (M+Ž) N (M+F)	N (M)	N (Ž) N (F)	N (Ž) : N (M)	Prosječna dob (godine) Average age (years)	Raspon dobi (godine) Age range (years)
Svi bolesnici / All patients	23	7	16	2,29	54,5	31 – 78
Idiopatske upalne miopatije / Idiopathic inflammatory myopathies	13	3	10	3,33	54,0	31 – 78
Ostali / Others	10	4	6	1,50	55,2	39 – 73

M = muškarci / males; Ž/F = žene females

Slika 1. *Dob bolesnika prilikom prvog pregleda*
Figure 1. *Patients' characteristics at the first visit*

	Prosječna koncentacija CK Average CK level	Medijan koncentracije CK Middle CK level value	Raspon koncentracija CK Range of CK levels
Svi bolesnici / All patients	1985	485	193 – 16.373
Idiopatske upalne miopatije / Idiopathic inflammatory myopathies	3078	1365	235 – 16.373
Ostali / Others	564	420	193 – 1697

Slika 2. *Ulazna koncentracija kreatin kinaze kao parametra za uključenje bolesnika u skupinu*
Figure 2. *Creatine kinase concentration as a patient inclusion parameter*



Slika 3. *Raspodjela bolesnika prema dijagnozama*
Figure 3. *Distribution of patients according to the diagnoses*

stog mišića izabrano je prema kliničkoj slici, tj. prema mišiću gornjeg ili donjeg ekstremiteta koji je bio najviše zahvaćen (najčešće se radilo o deltoidnome mišiću ili kvadricepsu natkoljenice). Nalaz EMNG-a također je pomagao prilikom odluke o mjestu uzimanja uzorka mišića, no uz napomenu da sama biopsija nije rađena netom nakon EMNG-a da bi se izbjegla moguća mehanička oštećenja mišića.

Upalna bolest mišića verificirana je u 13/23 (56,52%) bolesnika, od čega je u 10/13 (76,92%) postavljena dijagnoza polimiozitisa, a u 3/13 (23,08%) dermatomiozitisa. Nije utvrđen nijedan IBM (slika 3.). Nalaz biopsije mišića učinjene u 11/13 (84,61%) bolesnika s upalnom mišićnom bolešću pokazao je upalni infiltrat karakterističan za miozitis, odnosno upalnu miopatiju. U jednog bolesnika s polimiozitisom i jednog s dermatomiozitisom nije učinjena biopsija mišića, nego je dijagnoza postavljena na temelju ostalih neinvazivnih kriterija.

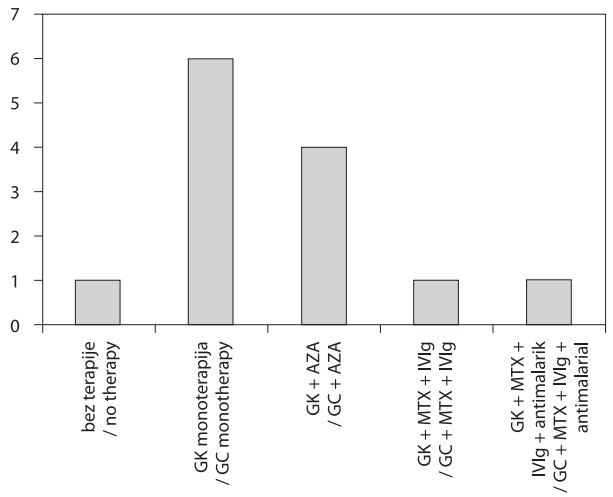
Od preostalih 10/23 (43,48%) bolesnika u trojice je postavljena dijagnoza definirane bolesti koja nije bila upalna idiopatska miopatija. U jednog je biopsijom potvrđena mitohondrijska miopatija, a u drugog je postavljena dijagnoza distrofične miotonije tipa 2 uz patohistološki nalaz poremećaja oksidativne enzimske aktivnosti. U trećeg bolesnika s dijagnozom sistemske skleroze biopsijom nije utvrđen upalni miopatski uzorak, već nakupljanje mitohondrija koje može biti fiziološka varijanta, ali je opisana i u bolesnika sa sistemskom sklerozom. U 7 bolesnika nije dokazana mišićna bolest – u prilog takvom zaključku govori i normalan nalaz biopsije mišića učinjen u 4 slučaja (biopsija je ipak učinjena zbog kliničke slike).

	Idiopatske upalne miopatije (%) Idiopathic inflammatory myopathies (%)	Ostali bolesnici (%) Other patients (%)	p-vrijednost p value
Mišićna slabost (proksimalna) / Muscle weakness (proximal)	6/13 (46,2)	3/8 (37,5)	p* = 0,089
Mialgije / Myalgias	12/13 (92,3)	7/10 (70,0)	p* = 0,281
Artralgije / Arthralgias	4/13 (30,8)	3/10 (30,0)	p* = 1,000
Atrofija mišića / Muscle atrophy	5/13 (38,5)	0/10 (0,0)	p* = 0,046
Disfagija / Dysphagia	3/13 (23,1)	0/10 (0,0)	p* = 0,229
GERB / GERD	1/13 (7,7)	0/10 (0,0)	p* = 1,000
Febrilitet / Fever	2/13 (15,4)	0/10 (0,0)	p* = 0,486
Gubitak težine / Weight loss	1/13 (7,7)	0/10 (0,0)	p* = 1,000
Sedimentacija eritrocita / Erythrocyte sedimentation	10 – 50	3 – 44	p** = 0,146
C-reaktivni protein / C-reactive protein	1,2 – 57,8	0,7 – 4,8	p** = 0,232
Laktat dehidrogenaza / Lactate dehydrogenase	29 – 1503	178 – 245	p** = 0,097

* Fisherov egzaktni test / Fisher's exact test
** Studentov t-test / Student's t-test

Slika 4. *Odnos ostalih kliničkih i laboratorijskih značajki bolesnika iz dviju skupina*
Figure 4. *Relation between clinical and laboratory characteristics of the two groups of patients*

U skupini od ukupno 13 bolesnika s upalnom mišićnom bolešću bilo je 10 žena i 3 muškarca. Prosječna dob prilikom prvog pregleda bila je 53,43 godine (raspon 31 – 78 godina). Svim muškarcima u ovoj skupini postavljena je dijagnoza polimiozitisa. U 4 bolesnika s polimiozitisom utvrđeno je preklapanje s autoimunosnim bolestima ograni-



GK/GC – glukokortikoid/glucocorticoid; AZA – azatioprin/azathioprine; MTX – metotreksat/methotrexate; IVIg – intravenski imunoglobulini / intravenous immunoglobulins

Slika 5. *Farmakološko liječenje bolesnika s upalnim idiopatskim miopatijama*

Figure 5. *Pharmacological treatment of patients with idiopathic inflammatory myopathies*

čenima na jedan organ: Hashimotovim tiroiditisom u tri bolesnika i primarnom bilijarnom cirozom u jednog bolesnika. U jednog bolesnika s dermatomiozitisom otkriven je karcinom bubrega, a u dva bolesnika s polimiozitisom u anamnezi je bio poznat podatak o neoplazmi: karcinomu bukalne sluznice u jednog i kroničnoj B-limfocitnoj leukemiji u druge bolesnice.

Skupina bolesnika s upalnim miopatijama i ostali bolesnici imali su slične kliničke karakteristike bez značajne statističke razlike. Kliničke karakteristike uključivale su proksimalnu mišićnu slabost, mialgije, artralgije, atrofiju mišića, disfagiju, gastroezofagealnu refluksnu bolest, opće konstitucijske simptome (gubitak tjelesne težine, febrilitet), EMNG uzorak, laboratorijske nalaze – C-reaktivni protein (CRP) i sedimentaciju eritrocita (SE). Između dvije skupine analiziranih bolesnika atrofija mišića jedini je nekožni klinički znak prema kojemu su se bolesnici razlikovali, no statistički neznačajno, s napomenom da je riječ o nedovoljno specifičnoj pojavi karakterističnoj za različite mišićne bolesti (slika 4.).

Farmakološko liječenje upalnih mišićnih bolesti provedeno je u svih bolesnika osim u jednog s polimiozitisom u kojeg je došlo do spontane normalizacije tegoba i vrijednosti CK. Svih 12 liječenih bolesnika primalo je glukokortikoide (GK), 4/12 su uz GK dodatno liječena azatioprinom te po 2/12 dodatno metotreksatom, antimalarikom i intravenskim imunoglobulinima. Kombinacijom više od dva lijeka liječena su 2/12 bolesnika, i to kombinirano glukokortikoidom, metotreksatom i intravenskim imunoglobulinima, a uz navedeno je u jednog bolesnika uveden i antimalarik (slika 5.).

Rasprava

Jasno definirane upalne idiopatske miopatije ubrajaju se u rijetke bolesti s incidencijom od 1,16 do 19 na milijun na godinu i prevalencijom od 2,4 do 33,8/100.000 stanovnika.[24] Za razliku od toga mialgije (najčešće polimialgije uz poliartralgije) učestali su simptom u općoj populaciji te se mogu javiti u brojnim patološkim stanjima različite etiologije – infektivne, upalne, mehaničke, neoplastičke i sl. Subjektivni osjećaj boli u mišićima svakako treba objektivizirati odgovarajućom laboratorijskom pretragom, a to je u ovome slučaju CK.

Prednosti određivanja koncentracije serumskog CK svakako su dostupnost ove rutinske pretrage, pouzdanost, nezahtjevnost i jeftinoća.

Povišena koncentracija serumskog CK učestali je razlog upućivanja bolesnika na daljnju obradu u reumatološku ambulantu, u prvom redu radi pravodobnog prepoznavanja upalnih miopatija te što ranijeg početka liječenja diferentnim lijekovima. Obrada zbog sumnje na upalnu miopatiju iziskuje pristup bolesniku u sklopu multidisciplinarnog okruženja nekliničkih i kliničkih specijalizacija.

S obzirom na to da su mialgije nespecifični simptomi, u rutinskoj laboratorijskoj obradi ne odredi se CK, ali se detektiraju povišene koncentracije AST-a i ALT-a. Nerijetko se zbog toga algoritam obrade usmjeri u krivi smjer, tj. prema mogućem oštećenju jetre (algoritam obrade „jetrene lezije“), što često dovodi do odgode ispravne dijagnoze.

Od presudnih invazivnih dijagnostičkih postupaka preporučuju se EMNG i biopsija mišića. EMNG služi u prvom redu za isključenje bolesti motornog neurona. Iako pretraga nije dovoljno specifična niti osjetljiva za sigurno isključivanje miopatije, miopatski uzorak na gornjim i/ili donjim ekstremitetima bitan je za postavljanje dijagnoze.

U većini slučajeva preporučuje se biopsija klinički zahvaćenog mišića gornjih ili donjih ekstremiteta, tzv. „slijepa“ biopsija. Odabir mjesta biopsije prema nalazu EMNG-a povećava mogućnost dobivanja uzorka prikladnog za analizu, jer nalaz katkad može biti histološki uredan s obzirom na to da je miozitis često karakteriziran segmentalnim lezijama mišića. Vrlo je bitno da bioptat bude prikladan i da sadržava dovoljno velik uzorak mišića te po mogućnosti i kože iznad mišića (ako sumnjamo na DM) za analizu. Uzorak valja pohraniti u fiziološku otopinu (nikako formalin) te što prije pripremiti za patohistološku analizu. U posljednje vrijeme sve veću ulogu u dijagnostičkom algoritmu imaju ultrazvuk, doplerski signal i magnetska rezonancija jer ne samo da mogu detektirati područja promijenjenih mišićnih skupina i omogućiti tzv. „ciljanu“ biopsiju već mogu pokazati i stupanj upalne aktivnosti te, prema nekim autorima, i razlikovati različite tipove upalnih miopatija (PM i DM).[25,26] Ove metode još nisu rutinske metode obrade bolesnika sa sumnjom na upalne miopatije.

Ako postoji sumnja na malignu hipertermiju, preporučuje se učiniti biopsiju mišića popraćenu izvođenjem kontrakturnog testa (bioptat se *in vitro* izlaže agonistima rijanodinskih receptora, odnosno kofeinu i halotanu). Navedeni test nije u rutinskoj uporabi. No, katkad unatoč svoj obradi naposljetku se ili ne utvrdi uzrok ili se nađe da je riječ o benignom uzroku koji ne iziskuje daljnju obradu, terapiju i sl.[27]

Kada govorimo o povišenim koncentracijama CK bez dokazane bolesti mišića u podlozi, tada treba spomenuti entitet pod imenom hiperCKemija. Riječ je o stanju stalno povišene koncentracije CK kod inače asimptomatskog bolesnika.[27] Kod ovih bolesnika biopsije mišića uglavnom nemaju dijagnostičke vrijednosti. Ako se i postavi određena dijagnoza, uglavnom je riječ o stanjima za koja nema odgovarajuće terapije kao što su neurološke bolesti (distrofija) ili metabolička miopatija benignog tijeka i ishoda. U dijagnostičkom pristupu ovakvim bolesnicima prvo treba utvrditi na individualnoj razini (dob, spol, rasa, konstitucija) jesu li uopće koncentracije CK klinički značajne – dogovorno se koncentracije 1,5 puta više od gornje granice i više smatraju

patološkima. U ovim slučajevima treba učiniti kontrolu CK nakon što se bolesniku preporuči izbjegavanje fizičke aktivnosti tijekom 3 dana, a treba uzeti u obzir i eventualnu intramuskularnu aplikaciju terapije uoči vađenja krvi. Nadalje, treba isključiti ostale uzroke koji mogu dovesti do povišenja koncentracije CK (metabolički, endokrinološki, medikamentni – statini i sl.). Ako nije utvrđena jasna dijagnoza u pozadini povišenih koncentracija CK, onda takvog bolesnika svakako treba redovito pratiti, klinički i laboratorijski.

Sve veću važnost u obradi bolesnika sa sumnjom na upalnu idiopatsku miopatiju imaju protutijela specifična za miozitis (engl. *Myositis-specific antibodies* – MSA) i protutijela povezana s miozitisom (engl. *Myositis-associated antibodies* – MAA). Protutijela za sada nisu u rutinskoj laboratorijskoj uporabi, a pomažu u definiranju specifičnih kliničkih podentiteta te su povezana s kliničkom slikom, tijekom i prognozom bolesti.[28–30] Preliminarna i sporadična iskustva u našoj ustanovi opravdavaju primjenu protutijela.

Zaključak

Povišene koncentracije serumskog CK učestali su razlog upućivanja bolesnika u reumatološku ambulantu, ponajprije zbog sumnje na upalnu miopatiju. Diferencijalna dijagnoza povišenih koncentracija CK uključuje i raznovrsna druga stanja koja se ne ubrajaju u skupinu upalnih miopatija. Detaljna reumatološko-internistička obrada i timski rad kliničara (reumatolog, internist, fizijatar, neurolog, patolog, specijalist fizikalne medicine) i nekliničara (laboratorijsko osoblje) potrebni su radi ranog postavljanja točne dijagnoze i ispravnog što ranijeg liječenja. Odgađanjem liječenja upalnih idiopatskih miopatija nepovratno se gubi mišićna masa i funkcija samih mišića.

LITERATURA

1. *Junpaparp P, Purushottam B, Buppajarntham S, Figueredo VM.* Creatine Kinase. Medscape 2014.
2. *Pagana KD, Pagana TJ.* Creatine Kinase (CK, Creatine Phosphokinase [CPK]). U: Pagana KD, Pagana TJ, ur. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests, 5. izd. St. Louis: Mosby, Elsevier inc., 2014, str. 186–190.
3. *Dalakas MC.* Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. Curr Opin Pharmacol 2010;10(3):346–52.
4. *Jones J, Wortmann R.* Idiopathic inflammatory myopathies–a review. Clin Rheumatol 2015;34(5):839–44.
5. *Dalakas MC.* Inflammatory muscle diseases. N Engl J Med 2015; 372(18):1734–47.
6. *Barsotti S, Terenzi R, La Paglia GM, Bellucci E, Baldini C, Neri R.* One year in review 2015: idiopathic inflammatory myopathies. Clin Exp Rheumatol 2015;33(5):593–601.
7. *Liang C, Needham M.* Necrotizing autoimmune myopathy. Curr Opin Rheumatol 2011;23(6):612–9.
8. *Tanimoto K, Nakano K, Kano S i sur.* Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 1995;22:668–74.
9. *Dalakas MC.* Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. Fauci AS [ur.] i sur. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17. izd. McGraw-Hill Companies, New York 2008, str. 2696–703.
10. *Anić B, Pažanin L, Barešić M i sur.* Inclusion body myositis – case report. Neurol Croat 2009;58(1–2):13–6.
11. *Broccolini A, Mirabella M.* Hereditary inclusion-body myopathies. Biochim Biophys Acta 2015;1852(4):644–50.
12. *Čikeš N, Barešić M.* Rijetki miozitisi i miopatije. Reumatizam 2012; 59(2):58–62.
13. *Jones JD, Kirsch HL, Wortmann RL, Pillinger MH.* The causes of drug-induced muscle toxicity. Curr Opin Rheumatol 2014;26(6):697–703.
14. *El-Beshbishi SN, Ahmed NN, Mostafa SH, El-Ganainy GA.* Parasitic infections and myositis. Parasitol Res 2012;110(1):1–18.
15. *Benveniste O, Stenzel W, Hilton-Jones D, Sandri M, Boyer O, van Engelen BG.* Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: the inflammatory egg comes before the degenerative chicken. Acta Neuropathol 2015;129(5):611–24.
16. *Manger B, Schett G.* Paraneoplastic syndromes in rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2014;10(11):662–70.
17. *Merrit JL II.* Lysosomal alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency). UpToDate, 2016.
18. *Haq SA, Tournadre A.* Idiopathic inflammatory myopathies: from immunopathogenesis to new therapeutic targets. Int J Rheum Dis 2015; 18(8):818–25.
19. *Mulhearn B, Bruce IN.* Indications for IVIG in rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford) 2015;54(3):383–91.
20. *Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G.* Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. Clin Rheumatol 2015;34(1): 99–105.
21. *Kurita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T.* The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. Lupus 2015;24(1):3–9.
22. *Barešić M, Bakula M, Anić B.* Polymyositis with pulmonary and renal involvement refractory to combined immunosuppressive therapy treated with rituximab. Clin Exp Rheumatol 2016;34(4):720.
23. *Lundberg IE, Vencovsky J, Alexanderson H.* Therapy of myositis: biological and physical. Curr Opin Rheumatol 2014;26(6):704–11.
24. *Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J.* Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2015;54(1):50–63.
25. *Zaidman CM, van Alfen N.* Ultrasound in the Assessment of Myopathic Disorders. J Clin Neurophysiol 2016;33(2):103–11.
26. *Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN.* Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. Muscle Nerve 2015;51(2):253–8.
27. *Iaccarino L, Pegoraro E, Bello L i sur.* Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. Auto Immun Highlights 2014 Oct 15;5(3):87–94.
28. *Betteridge Z, McHugh N.* Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. J Intern Med 2016;280(1): 8–23.
29. *Tansley SL, McHugh NJ.* Myositis specific and associated autoantibodies in the diagnosis and management of juvenile and adult idiopathic inflammatory myopathies. Curr Rheumatol Rep 2014;16(12):464.
30. *Cruellas MG i sur.* Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. Clinics 2013;68(7):909–914.

STRAŽNJA IDIOPATSKA FASCIKULARNA LJEVOVENTRIKULARNA TAHIKARDIJA OSJETLJIVA NA VERAPAMIL – BELHASSENOVA TAHIKARDIJA – PRIKAZ BOLESNIKA

POSTERIOR IDIOPATHIC FASCICULAR LEFT VENTRICULAR TACHYCARDIA, VERAPAMIL SENSITIVE – BELHASSEN'S TACHYCARDIA – A CASE REPORT

LIDIJA SRKOČ MAJČICA, IVAN MALČIĆ*

Deskriptori: Ventrikulska tahikardija – dijagnoza, farmakoterapija, patofiziologija, kirurgija; Blok grane hisova snopa – patofiziologija; Srčani provodni sustav – patofiziologija, kirurgija; Verapamil – terapijska primjena; Antiaritmici – terapijska primjena; Kateterska ablacija; Elektrokardiografija; Elektrofiziologija

Sažetak. *Uvod:* Prikazujemo rijetku ventrikularnu tahikardiju nepoznata uzroka (idiopatsku) s ishodištem u blizini stražnjeg snopića (fascikula) lijeve grane Hisova snopa, koja se očituje četirima osnovnim obilježjima: široki QRS-kompleksi, blok desne grane, lijeva (superiorna) električna os i osjetljivost na verapamil. Od 1981. godine, kada je Belhassen sa suradnicima otkrio osjetljivost na verapamil, često se naziva Belhassenova tahikardija. *Cilj:* Osnovna svrha ovog prikaza jest podsjetiti da se već ispravnom interpretacijom EKG-a može postaviti točna dijagnoza ove potencijalno opasne aritmije. *Prikaz bolesnika:* Do sada zdrava djevojčica adolescentne dobi došla je u hitnu službu zbog palpitacija, dispneje i presinkopalne krize. Na 12-kanalnom EKG zapisu našli smo čak tri od četiri obilježja stražnje idiopatske fascikularne ljevoventrikularne tahikardije, a konverzijom u sinusni ritam nakon intravenske primjene verapamila zadovoljeno je četvrto obilježje i time je potvrđena elektrokardiografska sumnja. Zbog učestalih recidiva ventrikularne tahikardije uza sve češće subjektivne tegobe srčane naravi (palpitacije, prekordijalne opresije, vrtoglavice, presinkopalne krize), a usprkos sve višoj peroralnoj dozi verapamila te uzevši u obzir pozitivnu obiteljsku anamnezu na iznenadnu smrt, upućena je na elektrofiziološko ispitivanje i liječenje radiofrekventnom ablacijom. *Zaključak:* Temeljitom i dobrom analizom 12-kanalnog EKG-a može se postaviti točna dijagnoza vrste tahikardije, što je uvjet daljnjeg ispravnog postupanja i liječenja.

Descriptors: Tachycardia, ventricular – diagnosis, drug therapy, physiopathology, surgery; Bundle-branch block – physiopathology; Heart conduction system – physiopathology, sugery; Verapamil – therapeutic use; Anti-arrhythmia agents – therapeutic use; Catheter ablation; Electrocardiography; Electrophysiology

Summary. *Introduction:* We present a rare ventricular tachycardia of unknown origin (idiopathic) which originates near the posterior fascicle of the left bundle branch of His. The tachycardia has four basic features: wide QRS complex, RBBB morphology, left (superior) axis deviation and sensitivity to verapamil. Since 1981 (when sensitivity to verapamil was discovered by Belhassen et al.) it has frequently been called Belhassen's tachycardia. *Aim:* The purpose of this case report was to remind that correct diagnosis of this potentially dangerous arrhythmia can be made with detailed and correct interpretation of 12-lead ECG. *Case report:* Until now healthy adolescent girl came to the ER because of palpitations, dyspnoea and presyncopal attack. The 12-lead ECG was done. It showed three of four basic features of posterior idiopathic fascicular left ventricular tachycardia. After the conversion of tachycardia to sinus rhythm by intravenous application of verapamil, the fourth feature was also shown and by that the diagnosis was confirmed. Because of the frequent recurrence of ventricular tachycardia with clinical symptoms associated with cardiovascular system (palpitations, precordial oppressions, dizziness, presyncopal crisis) despite ever increasing dosage of oral verapamil and with taking into consideration a positive family history of sudden death syndrome, the adolescent girl was referred to the electrophysiology study and treatment with radiofrequency ablation. *Conclusion:* Detailed and correct interpretation of 12-lead ECG can correctly diagnose the type of tachycardia, which is fundamental for efficient managing and treatment.

Liječ Vjesn 2017;139:163–167

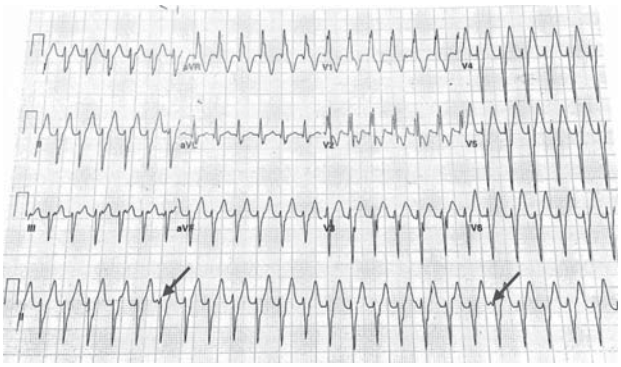
Ventrikularnom tahikardijom smatra se svaka tahikardija koja ima u slijedu tri ili više udarca s frekvencijom 120 – 200/min, podrijetlom iz ventrikula. Očituje se uvijek širokim QRS-kompleksima, nerijetko neobična (bizarna) izgleda i uz diskordantnu finalnu oscilaciju. U oko 90% slučajeva ona nastaje sekundarno, kao posljedica prirođenih srčanih grješaka, kardiomiopatije, miokarditisa, ishemijske bolesti, primarnih električnih bolesti srca (Brugadin sindrom, sindrom dugog QT-intervala, katekolaminoergična tahikardija), metaboličko-elektrolitskih poremećaja, nuspojava lijekova i dr. Nerijetko je uzrokom iznenadne smrti (fibrilacija ventrikula). Tek oko 10% tih tahikardija jesu idiopatske (primarne), pri čemu (ovisno o mjestu nastanka) izlaznom traktu desne i lijeve klijetke, aortalnim kuspisima, plućnoj arteriji pripada 75 – 90% njih, a tek 10 – 15% otpada na idiopatske fascikularne ljevoventrikularne tahikardije (IFLVT). Budući da se nalaze u morfološki i funkcionalno zdravom srcu, nerijetko se nazivaju i „dobroćudnim" tahikardijama. Od tri ogranka Hisova snopa većina njih (90 – 95%) razvija se oko stražnjeg (posteriornog) snopića (fascikula) (stražnja – P-IFLVT), malen broj (5 – 10%) pripada prednjem snopiću (prednja – A-IFLVT), a izuzetno se rijet-

* **Odjel za pedijatriju, OB Zabok i bolnica hrvatskih veterana** (Lidija Srkoč Majčica, dr. med.), **Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. I. Malčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 12. prosinca 2016., prihvaćeno 1. lipnja 2017.

ko javlja gornja (septalna – S-IFLVT). Osim osnovnih obilježja ventrikularnih tahikardija nužno je poznavati i diferencijalnu dijagnozu tahikardija širokih QRS-kompleksa (ventrikularna tahikardija, supraventrikularna tahikardija širokih QRS-kompleksa, antidromna supraventrikularna tahikardija, atrijalna aritmija provedena putem akcesornog snopića do ventrikula), klasične kriterije za ventrikularnu tahikardiju iz 12-kanalnog EKG zapisa, kao i Antunesov i Brugadin postupnik „korak po korak" za razlikovanje ventrikularne tahikardije od supraventrikularne tahikardije s aberantnim provođenjem te razlikovanje ventrikularne tahikardije od antidromne.[1] Ovdje opisujemo stražnju (posteriornu) idiopatsku fascikularnu ljevoventrikularnu tahikardiju (P-IFLVT) koju je prvi opisao Cohen 1972. godine.[2] Detaljnija svojstva opisao je Zipes 1979. godine,[3] a osjetljivost na verapamil otkrio je Belhassen sa suradnicima 1981. godine pa se ona često naziva i Belhassenova tahikardija.[4] Najvažnija su njezina svojstva ova: pojava kod mlađih osoba sa strukturno zdravim srcem, ventrikularna tahikardija s relativno uskim QRS-kompleksima (120 do 140 ms) nakon stimulacije atrija, morfologija bloka desne grane, devijacija električne osi ulijevo te osjetljivost na verapamil. Iako je u većine bolesnika prognoza dobra, ona može biti i loša. Stoga je potrebno dugoročno praćenje bolesnika kako bi se preduhitrio razvoj tzv. kardiomiopatije inducirane aritmijom, tj. tahikardiomiopatije.



Slika 1. *12-kanalni EKG zapis tijekom Belhassenove tahikardije – stražnja idiopatska fascikularna ljevoventrikularna tahikardija (P-IFLVT) širokih QRS-kompleksa (140 ms), frekvencije 150/min, morfologija bloka desne grane, lijeva električna os, atrioventrikularna disocijacija*

Figure 1. *Twelve-lead surface ECG during Belhassen's tachycardia - posterior idiopathic fascicular left ventricular tachycardia (P-IFLVT). Regular wide complex tachycardia (QRS duration 140ms), HR150 bpm, right bundle branch block QRS morphology, superior QRS axis, atrioventricular dissociation.*

Prikaz bolesnika

Djevojčica u dobi od 13 god. javila se sredinom svibnja 2014. god. u večernjim satima u hitnu pedijatrijsku ambulantu regionalne opće bolnice zbog prekordijalnih opresija (pritisak u prsima, probadanje, osjećaj ubrzanog lupanja srca) te utrnulosti i osjećaja „težine" u lijevoj nozi. Tegobe su se pojavile tijekom pisanja domaće zadaće u sjedećem položaju, otprilike dva sata prije dolaska liječniku. Negira prethodno uzbuđenje ili izlaganje fizičkom naporu. Dan ranije bila je tijekom dana febrilna do 38 °C uz grlobolju. Negira akutnu febrilnu bolest prethodnih tjedana. Iz anamneze se saznaje da do tada nije teže bolovala, ali je sličnu kratkotrajnu epizodu probadajuće boli u lijevom prsištu imala unatrag godinu dana tijekom igranja na snijegu. Tada se nije javila liječniku jer je došlo do brzoga spontanog oporavka. Poslije nije imala sličnih tegoba izuzev rijetka, kratkotrajna probadanja u prsištu za vrijeme intenzivnijeg napora tijekom sata tjelesnog odgoja. S obzirom na postupni prestanak boli nakon prekida aktivnosti, nije im pridavala osobitu pozornost. Majka u pratnji djevojčice bila je posebno uznemirena jer je obiteljska anamneza bila opterećena slučajevima iznenadne smrti; baka po majci umrla je tijekom večere za stolom (u 51. godini života), vjerojatno od srčanog udara, djed po majci prebolio je dva srčana udara, a djed po ocu naglo je umro u 48. godini zbog srčanih tegoba. Majčin je bratić kao dvomjesečno dojenče također umro iznenada u kolijevci.

Nakon dolaska u hitnu ambulantu bila je u dobrom općem stanju, bistre svijesti, eupnoična, ali tahikardna (cp 150/min), bez kliničkih znakova srčane insuficijencije, hemodinamski stabilna (RR 118/79 mmHg, SO_2 99%) i afebrilna (T 36,4 °C). Ni detaljniji klinički pregled nije upućivao na kardiocirkulacijsku nestabilnost i znakove popuštanja srca. Na učinjenome 12-odvodnom elektrokardiografskom zapisu uočene su tahikardija širokih QRS-kompleksa (140 ms), f 150/min, lijeve električne osi, morfologija bloka desne grane te atrioventrikularna disocijacija koja upućuje na ventrikularno podrijetlo tahikardije, nasuprot supraventrikularnoj tahikardiji s aberantnim provođenjem. Osnovne laboratorijske pretrage (CRP, KKS, GUK, Na, K, Cl, Ca^{2+}, Mg, ABS, CK, CK-MB, troponin I) nisu odstupale od normalnih (referentnih) vrijednosti. Upućena je na daljnju obradu i liječenje u KBC Zagreb, Rebro. Dolaskom u Kliniku i dalje je bila u dobrom općem i kliničkom stanju, hemodinamski stabilna, uz uredne ponovljene osnovne laboratorijske parametre. Rendgenska slika srca i pluća bila je bez osobitosti, a ehokardiografskom pretragom isključila se strukturna srčana bolest uz prikaz uredne pumpne funkcije (EF > 60%). Elektrokardiografski je i dalje bila prisutna regularna tahikardija širokih QRS-kompleksa morfologije bloka desne grane uz lijevu el. os i atrioventrikularnu disocijaciju koja je već svojim značajkama s velikom vjerojatnosti odgovarala tzv. posteriornoj fascikularnoj idiopatskoj ljevoventrikularnoj tahikardiji (slika 1.). U terapijskom smislu odgovor na čak četiri bolusa adenozina (3 mg + 3 mg + 6 mg + 12 mg) očitovao se tek kratkotrajnom konverzijom u sinusni ritam (svega 2 – 3 sinusna QRS-kompleksa), a tek je nakon parenteralne primjene verapamila (u dozi od 0,1 mg/kg tijekom 3 – 4 minute) došlo do konverzije u sinusni ritam u trajanju od nekoliko sati. Ta je činjenica samo potvrdila sumnju da je riječ o Belhassenovoj ventrikularnoj tahikardiji, jer je osjetljivost na verapamil jedno od njezinih temeljnih obilježja. Nastavljena je peroralna terapija verapamilom uz postupno povisivanje doze do ukupno 160 mg na dan. Time se postigao stabilan sinusni ritam s intermedijarnom električnom osi i negativnim T-valovima u inferolateralnim odvodima. To se objašnjava tzv. kardijalnom memorijom prethodne ventrikularne tahikardije. Stoga je djevojčica otpuštena na kućnu njegu s preporukom redovitog uzimanja terapije Isoptinom u dozi od 2 × 80 mg na dan. Početkom lipnja ambulantno učinjenim 24h-holterom EKG-a zabilježena je ventrikularna tahikardija s frekvencijom od 120 do 130/min, morfologije bloka desne grane i lijevom električnom osi ukupnog trajanja 11 h, a u kontinuitetu (bez prekidanja sinusnim ritmom) oko 5 h uz učestale parove i salve ventrikularnih ekstrasistola. Djevojčica je poslije još u dva navrata hospitalizirana u Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju KBC-a Zagreb. Prvi je put hospitalizirana početkom srpnja 2014. zbog zamijećene tahikardije tijekom kliničkog pregleda u sklopu febrilnoga respiratornog katara. Tada je

bila bez subjektivnih tegoba uzrokovanih tahikardijom. Parenteralnom primjenom verapamila tahikardija je prekinuta uz brzu uspostavu sinusnog ritma. Tijekom hospitalizacije u ponavljanom je 24h-holteru EKG-a zabilježeno učestalo prekidanje sinusnog ritma ventrikularnim ekstrasistolama morfologije bloka desne grane, koje se javljaju pojedinačno, u parovima i salvama (ukupno od 24,5 do 48% ventrikularnih ekstrasistola) te paroksizmima ventrikularne tahikardije, frekvencije 110 – 120/min s morfologijom bloka desne grane, devijacijom el. osi ulijevo i AV disocijacijom, a uglavnom bez popratnih subjektivnih tegoba. Postupno je doza verapamila povišena na 240 mg na dan, što je rezultiralo manjom učestalošću ventrikularnih ekstrasistola i kraćim razdobljima ventrikularne tahikardije te normalizacijom srčane kontraktilnosti u ehokardiografskom pregledu, koja je nakon dolaska zbog učestalih epizoda tahiaritmije bila smanjena (EF 50%), a to je pobudilo sumnju na razvoj tzv. tahikardiomiopatije.

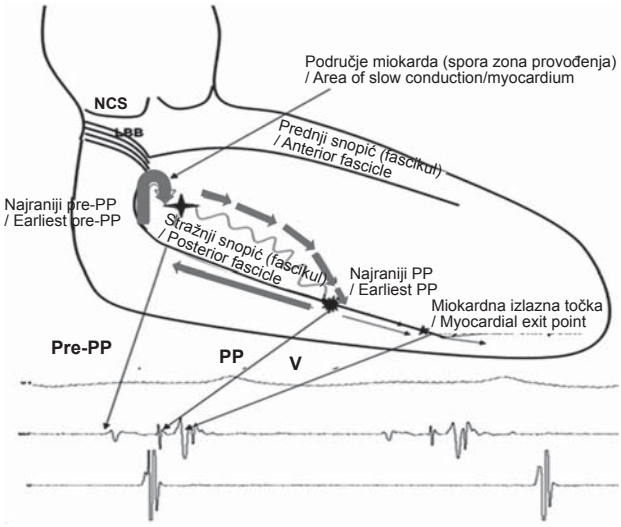
Sljedeća hospitalizacija bila je početkom kolovoza 2014. god. Tada je primljena zbog tegoba u obliku pritiska u prsima nakon buđenja uzrokovanih ventrikularnom tahikardijom s frekvencijom od 120/min. Tijekom boravka je na 24h-holteru EKG-a uočen ponovo povećan broj ventrikularnih ekstrasistola koje čine i do 50% ukupnog broja QRS--kompleksa (usprkos redovitoj peroralnoj primjeni verapamila od 240 mg) uz urednu kontraktilnost miokarda (EF do 70%). Tijekom redovite ambulantne kontrole (početkom studenoga 2014.) zbog povremenih je ventrikularnih tahikardija (jedna je zabilježena i tijekom samog pregleda) povišena ukupna doza verapamila na 320 mg. S obzirom na to da je djevojčica trebala sve višu dozu verapamila za kontrolu navedene aritmije uza sve prisutnije subjektivne tegobe srčane naravi, tranzitornu pojavu dilatacijske kardiomiopatije (EF 50%), kao i pozitivnu obiteljsku anamnezu na iznenadnu smrt te opterećenje roditelja njome, preporučeno je elektrofiziološko ispitivanje i liječenje radiofrekventnom ablacijom.

Dana 11. studenoga 2014. god. djevojčica je upućena u Kliniku za pedijatrijsku kardiologiju i prirođene srčane grješke DHM (*Deutsches Herzzentrum München*) gdje su sutradan učinjeni elektrofiziološko ispitivanje i ablacija u području inferolateralnoga lijevog ventrikula, što je proteklo bez komplikacija. Zbog recidiva ventrikularnih ekstrasistola i ventrikularne tahikardije iste morfologije i obilježja kao i prije ablacije tijekom sljedećih dana boravka, dana 17. 11. 2014. g. učinjena je nakon elektroanatomskog mapiranja lijeve klijetke ablacija u posteroinferiornom dijelu lijevog ventrikula, potezom od posteroinferiornoga lijevog ventrikula prema kranijalno, u smjeru lijevoga posteriornog fascikula. Nakon ponovnog uspostavljanja sinusnog ritma nisu više zabilježeni recidivi tahikardije te se 20. studenoga 2014. otpušta na kućnu njegu.

U sljedećim redovitim ambulantnim kontrolama djevojčica je bila bez tegoba srčane naravi, u sinusnom ritmu, sa semivertikalnom el. osi u EKG zapisu te s urednim strukturnim i funkcionalnim ehokardiografskim prikazom.

Rasprava

Stražnja idiopatska fascikularna ljevoventrikularna tahikardija (P-IFLVT) obično se javlja u zdravih adolescenata i mlađih odraslih (od 15. do 40. god.) s većom učestalošću u muškog spola (60 – 80%). Klinički se ona najčešće očituje paroksizmalnim napadajima tahiaritmije i subjektivnim tegobama u obliku palpitacija, dispneje, prekordijalnih boli, vrtoglavice, presinkope i izuzetno rijetko sinkopom i iznenadnom smrću, a koje se obično javljaju u mirovanju iako mogu biti izazvane i tjelesnim naporom i emocionalnim stresom te infuzijom katekolamina.[2,3,4,6] U tim se rijetkim slučajevima obično mogu prekinuti i adenozinom, što se objašnjava djelovanjem na produkciju cikličkog adenozinmonofosfata. To je takozvani antiadrenergični učinak adenozina koji inhibira adenil ciklazu i smanjuje ciklički adenozinmonofosfat, o kojem ovisi i intracelularni pritok kalcija, tj. inhibira struju kalcijevih iona pa je ona dijelom osjetljiva i na adenozin.[7,8] Iako je ona uglavnom kratkotrajna, paroksizmalna i „dobroćudne naravi“, s kompletnim oporavkom nakon terapije verapamilom ili nakon uspješne radiofrekventne ablacije,[1,4,6] opisani su slučajevi i tzv. kardiomiopatije inducirane dugotrajnom i/ili loše kontrolira-



Slika 2. *Dijagramski prikaz kružne putanje u stražnjoj idiopatskoj fascikularnoj ljevoventrikularnoj tahikardiji (P-IFLVT), modificirano prema Ramprakash i sur.[11] Depolarizacijski (aktivacijski) val tijekom ventrikularne tahikardije širi se od baze prema apeksu interventrikularnog septuma putem tzv. antegradnog kraka kružne putanje sastavljenog od abnormalnih (djelomično depolariziranih, osjetljivih na verapamil) Purkinjeovih vlakana koji čini sporu zonu provođenja (prikazano vijugavom linijom) i tijekom koje se stvara tzv. prepurkinjeov (pre-PP, P1) potencijal. U donjoj trećini septuma depolarizacijski val dolazi do tzv. donje točke obrata (također mjesto nastanka najranijega Purkinjeova potencijala) odakle nastavlja aktivaciju miokarda u dva suprotna smjera. Smjer prema apeksu nastavak je započete aktivacije u stražnji septalni miokard ispod (tzv. miokardijalna izlazna točka), a smjer prema bazi retrogradni je (brzi) krak kružne putanje uzduž stražnjeg snopića (fascikula) ili njegova okolnog tkiva koji se sastoji od brzo provodljivih Purkinjeovih vlakana, tijekom kojeg nastaje tzv. Purkinjeov (PP, P2) potencijal i zbog čega ova ventrikularna tahikardija ima lijevu električnu os. Gornja točka obrata ove kružne putanje nalazi se u blizini lijeve grane Hisova snopa (blizu račvanja na prednji i stražnji snopić) i područje je spore zone provođenja*

Figure 2. *Diagrammatic presentation of the tachycardia circuit in posterior idiopathic fascicular left ventricular tachycardia (P-IFLVT). The activation wave of VT spreads from the basal to the mid-apical region of the interventricular septum along the antegrade limb of circuit formed by abnormal, slow conducting (partially depolarized), verapamil sensitive Purkinje fibers which constitutes the slow zone of the circuit (curved line) and during which the pre-Purkinje potential (Pre-PP , P1) is created. The lower turnaround point occurs in the apical lower third of the septum from where the wave of depolarization travels into two opposite directions. One direction represents advanced activation of posterior septal myocardium below and the other represents fast, retrograde limb of the circuit along the posterior fascicle or its nearby tissue (fast conducting Purkinje fibers), which results in the creation of Purkinje potential (P2, PP).The upper turnaround point is located close to the main trunk of the left bundle branch of His and represents the slow conduction zone.*

nom tahikardijom. I u naše se pacijentice pojavila tranzitorna kardiomiopatija uz slabljenje sistoličke funkcije (EF 50%). Slijedom toga dilatacijsku kardiomiopatiju može izazvati i dugotrajna supraventrikularna tahikardija, kao što su, npr., ektopična atrijalna tahikardija[9] te trajna spojna (atrioventrikularna) kružna tahikardija (PJRT).[10] Idiopatska fascikularna ljevoventrikularna tahikardija s elektrofiziološkog je stajališta najvjerojatnije posljedica tzv. kružnog samopodraživanja, tj. *re-entry* fenomena gdje fronta ekscitacije, tj. aktivacije, odnosno depolarizacijski val osvaja i pobuđuje nova područja koja su u međuvremenu izašla iz refraktornosti i postala ponovo podražljiva – tzv. „podražljivi zjap“. Da bi kruženje bilo moguće, mora postojati područje promijenjenih uvjeta provođenja, tzv. zona sporog provođenja, tj. jednosmjernog (unidirekcionalnog) bloka. Stoga se i takvo kružno samopodraživanje može izazvati i prekinuti dobro tempiranim električnim impulsom tijekom elektrofiziološkog ispitivanja upravo mijenjanjem refraktornosti tkiva (slika 2.).Vjeruje se da se u svojem najčešćem obliku, a kojemu pripada i naš slučaj, u stražnjoj idiopatskoj fascikularnoj ljevoventrikularnoj tahikardiji, samopodražujuća kružna putanja sastoji od svojeg tzv. antegradnog kraka koji čini sporu zonu provođenja, a najvjerojatnije ga čine abnormalna Purkinjeova vlakna osjetljiva na verapamil.[10] Tu pretpostavku potvrđuje i spoznaja da je spojno mjesto (junkcija) Purkinjeove mreže i miokarda ventrikula osobito osjetljivo za razvijanje unidirekcionalnog bloka. Također se smatra da je on ovisan o sporom ulasku kalcijevih iona u djelomično depolariziranim Purkinjeovim vlaknima pa se time i djelomično objašnjava njegova osjetljivost na verapamil iako njegov stanični mehanizam nije u cijelosti razjašnjen. Sredinom 80-ih godina smatralo se da postoji anatomska veza ove tahikardije s aberantnom kordom ili fibromuskularnim snopićem koji se proteže od posteroinferiornoga lijevog ventrikula do bazalnog septuma. To se objašnjavalo činjenicom da je ona vrlo uobičajena u osoba s ovim tipom tahikardije te da histološki sadržava obilje abnormalnih Purkinjeovih vlakana, a sumnja je bila potkrijepljena i prikazom nekoliko slučajeva izlječenja nakon njezine resekcije. Kasnije spoznaje o visokoj prevalenciji ovoga muskularnog snopića u općoj populaciji dijelom su opovrgnule tu pretpostavku. Retrogradni krak kružne putanje čine ili sam stražnji fascikul ili okolno tkivo miokarda uzduž njega.[12] Tako se tijekom ventrikularne tahikardije depolarizacijski val širi antegradnim (sporim, osjetljivim na verapamil) krakom od bazalnog do apikalnog dijela lijevoga ventrikularnog septuma uz stvaranje tzv. prepurkinjeova, srednjodijastoličkog potencijala (pre-PP, P1) koji je prvi opisao Tsuchiya sa suradnicima kao kratki, obli, niskofrekventni potencijal što se bilježi na samom ulasku u zonu sporog provođenja.[13] Val aktivacije u donjoj trećini septuma dijelom nastavlja aktivaciju miokarda u stražnji septalni miokard ispod (tzv. miokardna izlazna točka), a dijelom se vraća kroz svoj brzi retrogradni krak uzduž stražnjeg snopića (fascikula) i okolne Purkinjeove mreže, od apikalnog do bazalnog septuma stvarajući tzv. Purkinjeov potencijal, presistolički (PP ili P2). Prvi su ga opisali Nagakawa i suradnici.[14] Karakteriziran je kratkim, oštrim, visokofrekventnim potencijalom koji prethodi pojavi QRS-kompleksa tijekom tahikardije. Poveznicu ovih dvaju krakova čini ventrikularni miokard. S obzirom na kompleksnost Purkinjeove mreže, u nekih je ljudi opisana samopodražujuća kružna putanja koja se sastoji od multiplih mjesta ulaska i izlaska, što može biti i uzrokom neuspjeha radiofrekventne ablacije ako je ona vođena Purkinjeovim potencijalom ili prepurkinjeovim (dijastoličkim) potencijalom te tako nije dostatna u prekidanju tahikardije (vidi sliku 2.). Elektrokardiografski zapis u osoba između aritmogenih incidenata ne pokazuje odstupanja od normale izuzev „kratkotrajnu kardijalnu memoriju“, tj. posttahikardni sindrom koji se očituje perzistiranjem negativiteta ST-spojnice i T-vala u posterolateralnim odvodima neposredno nakon završetka tahikardije (osobito ako ona duže traje), a objašnjava se vjerojatnim, prolaznim (reverzibilnim) oštećenjem stanice.[15] Elektrokardiografski zapis tijekom tahikardije bilježi: 1. regularnu (pravilnu) monomorfnu tahikardiju s eventualnim fuzijskim (kombinacijskim) udarcima, povremenim „zarobljenim“ sinusnim udarcem te atrioventrikularnom disocijacijom; 2. relativno uske QRS-komplekse trajanja od 100 do 140 ms s kratkim RS-intervalom (početak R-vala do najniže točke S-vala) od 60 do 80 ms, a uobičajen je iznad 100 ms u drugim tipovima ventrikularne tahikardije; 3. QRS-komplekse morfologije bloka desne grane; 4. električnu os koja je ovisna o anatomskom sijelu samopodražujućeg (*re-entry*) kruženja.

S obzirom na elektrokardiografski zapis tijekom tahikardije koji odgovara anatomskoj lokaciji samopodražujućeg kruženja, fascikularna se tahikardija može podijeliti u tri skupine: 1. stražnja – IFLVT (90 – 95% slučajeva): morfologija bloka desne grane + devijacija el. osi ulijevo (retrogradni krak duž stražnjeg fascikula); 2. prednja – IFLVT (5 – 10% slučajeva): morfologija bloka desne grane + devijacija el. osi udesno (retrogradni krak duž prednjeg fascikula); 3. gornja septalna – IFLVT (rijetka): atipične morfologije (obično morfologija bloka desne grane, moguća i morfologija bloka lijeve grane, kao i normalnih QRS-kompleksa) + normalna el. os.[4,6,11,15] Ta se tahikardija vrlo lako može zamijeniti s paroksizmalnom supraventrikularnom tahikardijom s aberantnim provođenjem (blok desne grane uz lijevi prednji hemiblok) s obzirom na relativno uske QRS-komplekse, pojavljivanje u mlađih odraslih i adolescenata sa strukturno zdravim srcem te terapijskim odgovorom na verapamil. Dijagnozu može uspješno razriješiti pomni pregled EKG zapisa uz traženje atrioventrikularne disocijacije koja je u 99% senzitivna za ventrikularnu tahikardiju. Veoma koristan (osobito u hitnoj službi) tu može biti i postupnik u „četiri koraka“ koji su predložili Antunes i Brugada.[1] U terapijskom smislu Belhassenova tahikardija obično ne reagira na vagalnu stimulaciju, primjenu adenozina, beta-blokatora i lidokaina (osim u povremenim gore navedenim slučajevima), no odlično se prekida verapamilom, što je i njezina temeljna značajka. Osobito je učinkovita intravenska primjena verapamila, dok je peroralna primjena tog lijeka varijabilne učinkovitosti u sprječavanju relapsa tahikardije. Tijek bolesti kod naše pacijentice bio je upravo takav – odlična reakcija na intravensku primjenu, a loša reakcija na vrlo visoke peroralne doze verapamila. S obzirom na to da su epizode te tahiaritmije obično sporadične i uglavnom se dobro toleriraju, moguće je da ona ne progredira i bez farmakološke terapije. Bolesnik s blagim do umjerenim simptomima može se pokušati liječiti peroralno verapamilom u terapijskoj širini od 120 do 480 mg/dan. Ako su, pak, simptomi tahikardije teški i/ili učestali, s najčešće neučinkovitim farmakološkim liječenjem, indicirana je radiofrekventna ablacija, koja se, prema vrijedećim smjernicama, preporučuje kao prvi izbor liječenja, s dugoročnim izlječenjem iznad 90% i recidivima u rasponu od 0 do 20%. U djece i mlađih bolesnika potrebno ju je učiniti u iskusnim referentnim centrima zbog nešto višeg rizika od komplikacija (uglavnom tranzitornog AV bloka i bloka lije-

ve grane te oštećenja aortalne valvule tijekom retrogradnog aortalnog pristupa ili oštećenja mitralne valvule u slučajevima transseptalne punkcije i drugih).[16] Izlječenje potonjom metodom osobito dolazi u obzir u mlađih bolesnika u kojih se ionako očekuje dugoročno farmakološko liječenje upitne suradljivosti (*compliance*) te mnogobrojnih neželjenih nuspojava. Prvi slučaj izlječenja IFLVT-a radiofrekventnom kateterskom ablacijom opisao je Klein 1992. god. sa suradnicima.[17] Od tada se ona redovito izvodi, a razni autori donijeli su različite tehnike prekida tahikardije ovisno o mjestu ablacije u području antegradnog ili retrogradnog kraka kružne putanje te ablacije tijekom ventrikularne tahikardije ili tijekom sinusnog ritma s trodimenzionalnim anatomskim mapiranjem ili bez njega.[18,19] Tako je, npr., Nakagawa sa suradnicima izveo uspješnu ablaciju ciljajući mjesto najranijega presistoličkog potencijala (PP, P2) u retrogradnom kraku (mjesto donje točke obrata kružne putanje), koji se nalazi u distalnoj trećini donjega lijevog ventrikularnog septuma,[14] dok je Nogami sa suradnicima uspješno izveo ablaciju u antegradnom kraku na mjestu P1 (srednjodijastoličkog, prepurkinjeova potencijala) u području srednje do apikalne trećine septuma, bez rizika od popratnih komplikacija u obliku atrioventrikularnog bloka i bloka lijeve grane.[20] Poslije uspješne ablacije pojavili su se prePP-i tijekom sinusnog ritma nakon QRS-kompleksa. Ablacija tijekom sinusnog ritma rezervirana je za ventrikularne tahikardije koje se ne mogu inducirati, nisu postojane (*nonsustained*) ili se teško podnose. Moguće je tada učiniti trodimenzionalno elektroanatomsko mapiranje kojim se kreira detaljna trodimenzionalna endokardijalna geometrija lijevog ventrikula sa svojim provodnim sistemom tijekom sinusnog ritma (vidljiva je aktivacija područja Hisova snopa, zajedničkog dijela lijeve grane s bifurkacijom u prednji i stražnji fascikul – područje sinusne točke razilaženja). Linearni rez u području 1 cm iznad te sinusne točke razilaženja (engl. *sinus breakout point* – SBO), okomit na frontu aktivacije, u području gdje su istodobno vidljivi i P1 i P2-valovi, dovodi do uspješnog izlječenja ove tahikardije. Nakon linearne ablacije vidljiv je pomak el. osi udesno umjesto pravoga lijevog stražnjeg hemibloka, što upućuje na to da se njome mijenjaju samo karakteristike provodljivosti Purkinjeove mreže i time se ne utječe na globalnu aktivaciju lijevog ventrikula. Kod naše bolesnice učinjena je najprije ablacija u području inferolateralnoga lijevog ventrikula, što je proteklo bez komplikacija. No, zbog recidiva, dan poslije učinjeni su elektroanatomsko mapiranje lijevog ventrikula i ablacija potezom od posteroinferiornoga lijevog ventrikula prema kranijalno, u smjeru lijevoga posteriornog snopića. Nakon ovog postupka više nije zabilježena ventrikularna tahikardija. U sljedećim redovitim ambulantnim kontrolama djevojčica je bez tegoba srčane naravi, sinusnog ritma, sa semivertikalnom el. osi u elektrokardiografskom zapisu te urednim strukturnim i funkcionalnim ehokardiografskim prikazom.

Ovim smo prikazom slučaja iz svakodnevnoga praktičnog rada htjeli podsjetiti na postojanje, obilježja i značajke Belhassenove tahikardije kako bi ona postala raspoznatljivija u svakodnevnom radu i time pokušali olakšati dvojbe u njezinu dijagnosticiranju i liječenju. Također smo htjeli podsjetiti na važnost temeljite i dobre analize 12-kanalnog EKG-a, što je uvjet daljnjeg ispravnog postupanja i liječenja.

LITERATURA

1. *Antunes E, Brugada J, Steurer G, Andreis E, Brugada P.* The Differential Diagnosis of a Regular Tachycardia with a Wide QRS Complex on the 12-Lead ECG: Ventricular Tachycardia, Supraventricular Tachycardia with Aberrant Intraventricular Conduction, and Supraventricular Tachycardia with Anterograde Conduction Over an Accessory Pathway. Pacing Clin Electrophysiol 1994;17(9):1515–24.
2. *Cohen HC, Gozo EG Jr, Pick A.* Ventricular tachycardia with narrow QRS complexes (left posterior fascicular tachycardia). Circulation 1972;45:1035–43.
3. *Zipes DP, Foster PR, Troup PJ, Pedersen DH.* Atrial induction of ventricular tachycardia: reentry versus triggered automaticity. Am J Cardiol 1979;44(1):1–8.
4. *Belhassen B, Rotmensch HH, Laniado S.* Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. Br Heart J 1981;46: 679–82.
5. *Romero J, Mejia-Lopez E, Manrique C, Lucariello R.* Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC/D): A Systematic Literature Review. Clin Med Insights Cardiol 2013;7:97–114.
6. *Ackerman MJ, Priori SG, Willems S i sur. Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA).* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace 2011;13: 1077–109.
7. *Lerman BB, Belardinelli L, West GA, Berne RM, DiMarco JP.* Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. Circulation 1986 Aug;74(2):270–80.
8. *Kassotis J, Slesinger T, Festic E, Voigt L, Reddy CV.* Adenosine-sensitive wide-complex tachycardia: an uncommon variant of idiopathic fascicular ventricular tachycardia – a case report. Angiology 2003; 54(3):369–72.
9. *Salerno JC, Kertesz NJ, Friedman RA, Fenrich AL Jr.* Clinical course of atrial ectopic tachycardia is age-dependent: results and treatment in children < 3 or > or = 3 years of age. J Am Coll Cardiol 2004;43(3): 438–44.
10. *Malčić I, Buljević B, Kaltenbrunner W, Jelašić D, Mustapić Ž.* Trajna spojna kružna tahikardija (PJRT) i dilatacijska kardiomiopatija. Liječ Vjesn 2007;129:66–69.
11. *Ramprakash B, Jaishankar S, Rao Hygriv B, Narasimhan C.* Catheter Ablation of Fascicular Ventricular Tachycardia. Indian Pacing Electrophysiol J 2008;8(3):193–201.
12. *Johnson F, Venugopal K, Khadar SA, Sudhayakumar N, Anoop K Gupta.* Idiopathic Fascicular Ventricular Tachycardia. Indian Pacing Electrophysiol J 2004;4(3):98–103.
13. *Tsuchiya T, Okumura K, Honda T i sur.* Significance of late diastolic potential preceding Purkinje potential in verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. Circulation 1999;99:2408–13.
14. *Nakagawa H, Beckman KJ, McClelland JH i sur.* Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential. Circulation 1993;88:2607–17.
15. *Ji-qiang Hu, Jian Ma, Qian Yang, Zi-li Liao, Yu Hou, Shu Zhang.* The characteristics of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia combined with a left accessory pathway and the effect of radiofrequency catheter ablation. Europace 2012;14(5):703–8.
16. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Authors/Task Force Members: Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A i sur. Eur Heart J 2015;36(41):2793–2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
17. *Klein LS, Shih H, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM.* Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. Circulation 1992;85:1666–74.
18. *Chen M, Yang B, Zou J i sur.* Non-contact mapping and linear ablation of the left posterior fascicle during sinus rhythm in the treatment of idiopathic left ventricular tachycardia. Europace 2005;7:138–44.
19. *Kukar N, Sanghvi N.* Idiopathic Fascicular Left Ventricular Tachycardia: Case Report and Review of the Literature. J Innovations Card Rhythm Manage 2014;5:1700–4.
20. *Nogami A.* Purkinje-related arrhythmias part I: monomorphic ventricular tachycardias. Pacing Clin Electrophysiol 2011;34:624–50.

KLINIČKA IMUNOTERAPIJA RAKA BLOKADOM MOLEKULARNIH INTERAKCIJA NEGATIVNE POVRATNE SPREGE

TUMOR IMMUNOTHERAPY IN CLINICAL SETTING BASED ON THE BLOCKADE OF MOLECULAR INTERACTIONS OF THE NEGATIVE FEEDBACK MECHANISM

ANTONIO JURETIĆ, MARTINA BAŠIĆ-KORETIĆ*

Deskriptori: Tumori – imunologija, liječenje; Imunoterapija – metode; Tumorski antigeni – imunologija; t-limfociti – imunologija; Limfocitna aktivacija – imunologija; Kontrolne točke staničnog ciklusa; Monoklonska protutijela – imunologija, terapijska primjena; CTLA-4 – antagonisti i inhibitori; PD-1 receptor – antagonisti i inhibitori; PD-l1 - antagonisti i inhibitori; Imunološki nadzor

Sažetak. Nedavni uspješni rezultati više raznih novih imunoterapijskih pristupa u onkoloških bolesnika, kao, primjerice, blokada imunosnih inhibitornih molekularnih interakcija s monoklonskim protutijelima protiv molekula kontrolnih točaka, mogu se smatrati medicinskim iskorakom u kliničkoj onkologiji. Cilj je ovoga rada dati pojednostavnjeni prikaz imunosnog uređivanja raka i kliničke primjene monoklonskih protutijela protiv molekula kontrolnih točaka u onkoloških bolesnika. Interakcije između imunosnog sustava i autolognih tumora složene su, ali rezultati dobiveni primjenom monoklonskih protutijela protiv molekula kontrolnih točaka upućuju na prihvatljivu kliničku primjenjivost, učinkovitost i sigurnost u liječenju bolesnika s određenim tipovima raka. Klinička primjena monoklonskih protutijela protiv molekula kontrolnih točaka CTLA-4, PD-1 i PD-L1, ovisno o tome protiv kojih se tumora ta protutijela testiraju i primjenjuju, jest u rasponu od odobrenja regulatornih agencija i primjene u metastatskoj bolesti u bolesnika s određenim vrstama tumora pa do faza testiranja u kliničkim studijama, a radi istraživanja kliničke učinkovitosti i dobivanja odobrenja.

Descriptors: Neoplasms – immunology, therapy; Immunotherapy – methods; Antigens, neoplasm – immunology; t-lymphocytes – immunology; Lymphocyte activation – immunology; Cell cycle checkpoints; Antibodies, monoclonal – immunology, therapeutic use; CTLA-4 antigen – antagonists and inhibitors; Programmed cell death 1 receptor – antagonists and inhibitors; Antigens, CD274 – antagonists and inhibitors; Immunologic surveillance

Summary. The recent successful results of several relatively new immunotherapeutic anti-cancer strategies such as the blockade of immune inhibitory pathways by monoclonal antibodies against checkpoint molecules can be considered as a medical breakthrough in clinical cancer immunotherapy. This paper presents a basic overview of cancer immunoediting and the clinical application of monoclonal antibodies against checkpoint molecules in cancer patients. Interactions between the immune system and the malignancy are complex, but the results obtained by using the above mentioned therapeutic approaches indicate acceptable clinical utility, efficacy and safety against several types of cancer. Clinical application of monoclonal antibodies against checkpoint molecules CTLA-4, PD-1, and PD-L1, depending on which tumors these antibodies are tested and applied against, ranges from their already usage having been approved by regulatory agencies for patients with particular metastatic tumors to their testing in clinical studies with the aim of demonstrating their efficiency and consequently obtaining approval.

Liječ Vjesn 2017;139:168–172

U liječenju onkoloških bolesnika, uz uobičajene standardne terapijske modalitete kojima se smatraju kirurško liječenje, kemoterapija, hormonoterapija, ciljana terapija i radioterapija, pokušavaju se primijeniti i postupci koji uključuju razne imunoterapijske pristupe. Pretpostavka imunoterapije ili imunoonkologije jest da imunosni sustav domaćina, odnosno bolesnika može prepoznati autologne tumorske stanice kao organizmu strane. Da se takvo što može očekivati, pokazuju brojni uspješni reproducibilni pokusi različitih stupnjeva složenosti ponajprije na singeničnim eksperimentalnim životinjama u kojih se postizalo izlječenje od autolognih tumora i u modelima metastatske bolesti. Izlječenje u tim eksperimentalnim modelima omogućavale su stanice imunosnog sustava ili razne solubilne molekule podrijetlom iz tih stanica (protutijela i razni citokini). Mogućnost imunosne reakcije protiv autolognih tumorskih stanica pokazuje, a u njihovoj usporedbi s normalnim stanicama, da su one antigenski različite. Ta je antigenska različitost uvjetovana ekspresijom tzv. „tumorskih antigena“. U tom kontekstu cilj je tumorske imunologije da se imunosnim sustavom i imunosnim mehanizmima u zdravih osoba ili osoba s rizikom postigne zaštita protiv tumora, a kod onkoloških bolesnika možda i izlječenje. U tumorskoj imunologiji očekivanja su analogna zaštiti koju imunosni sustav omogućuje protiv dijela zaraznih bolesti. Protiv tih bolesti imunosna se zaštita može postići prebolijevanjem ili preventivnom vakcinacijom (cijepljenjem). Prednost takve po-

* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; Martina Bašić-Koretić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Juretić, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 6. listopada 2016., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

krenute ili izazvane imunosne reakcije protiv autolognih tumorskih stanica, a u usporedbi s, primjerice, kemoterapijom ili radioterapijom, jest razmjerno viša specifičnost liječenja s razmjerno nižom razinom mogućih nuspojava, kao i stvaranje imunosne memorije čime se postiže efikasna reaktivacija imunosnog sustava pri ponovnoj pojavi tumorskih stanica s istim antigenima.[1–5]

Zaštitna antitumorska imunosna reakcija u kliničkoj primjeni može biti pozicionirana u adjuvantnoj primjeni s preventivnom namjerom ili u stadiju metastatske bolesti s aktivnom terapijskom namjerom. Ipak, treba imati na umu da su našem imunosnom sustavu mikroorganizmi u usporedbi s vlastitim stanicama antigeno „puno više strani ili različiti" pa, prema tomu, i lakše prepoznatljivi kao organizmu strani. Posljedično, mikroorganizmi osim što već budu razmjerno lakše prepoznati i od sustava prirođene imunosti, pokreću protiv sebe i razmjerno brže i intenzivnije imunosne reakcije stečene imunosti koju karakterizira imunosna specifičnost i imunosna memorija. Za razliku od mikroorganizama, tumorske stanice potječu od genetski alteriranih vlastitih stanica pa se postavlja i pitanje postojanja (kvalitete) i kvantitete antigenske različitosti. Isto tako, spoznalo se i da tumorski stanični mikrookoliš sa svojim metaboličkim specifičnostima i sastavom stanica od kojih neke pripadaju imunosnom sustavu i imaju regulacijske funkcije, može vrlo često imati negativan (supresorski) učinak na imunosne stanice usmjerene na uklanjanje autolognih tumorskih stanica. Nadalje, kako tumorske stanice imaju svakako i molekule (antigene) koji nisu različiti od onih u normalnih stanica, u imunosnim staničnim interakcijama s tumorskim stanicama mogu biti aktivni i fiziološki mehanizmi imunosne tolerancije. Ti mehanizmi mogu otežavati ili sprečavati imunosnu reakciju protiv autolognih tumorskih stanica. Tako pri aktivaciji tih regulacijskih stanica imunosnog sustava sa „supresorskom" ulogom u konačnici mogu prevladati mehanizmi tolerancije, a ne mehanizmi citotoksičnosti protiv autolognih tumorskih stanica. Stoga je, realno gledajući, imunosno prepoznavanje i pokretanje zaštitne imunosne reakcije protiv autolognih tumorskih stanica, a u odnosu prema mikroorganizmima ili alogenim transplantatima, neizvjesnije. Također, same tumorske stanice koje su genski nestabilne i heterogene, u situaciji izloženosti imunosnim reakcijama protiv sebe, mogu biti selekcionirane da preživljavaju antigeno negativne varijante ili varijante tumorskih stanica koje su otpornije na imunosne „napadaje" protiv sebe. Isto tako, preživjele tumorske stanice u staničnim interakcijama s drugim stanicama u tumorskome staničnom mikrookolišu mogu stvarati imunosupresivni mikrookoliš ili kroničnoupalni okoliš s imunim stanicama i citokinima koji može favorizirati proliferaciju i progresiju tumorskih stanica.[1–5]

Tumorska imunologija i klinička primjena

Tumorska imunologija kao terapijski modalitet protiv autolognih tumora ima kontinuirane oscilirajuće pokušaje kliničke primjene koji su zabilježeni još krajem 19. stoljeća (kirurg W. B. Coley i tzv. imunomodulatorni „Coleyjev toksin") pa sve do današnjih dana. U toj vremenskoj skali u rasponu većem od stotinu godina tumorska je onkologija imala faze entuzijazma, ponajprije intelektualno-idejne, a koje usprkos uspješnim rezultatima na eksperimentalnim životinjama nisu slijedili uspješni reproducibilni klinički rezultati pa bi opet slijedile faze „mirovanja" u smislu kliničke primjene. U pedesetim godinama prošlog stoljeća svakako valja istaknuti ideju tzv. „imunosnog nadzora" (engl. *immunosurveillance*; M. Burnet i L. Thomas) u smislu važnog idejnog koncepta.[6] Prema pretpostavci imunosnog nadzora, jedna od fizioloških funkcija imunosnog sustava bila bi i prepoznavanje i uklanjanje aberantnih (tumorskih) vlastitih stanica.[3,6,7] S druge strane, tumorske stanice u tim staničnim interakcijama mogu pod selektivnim imunosnim pritiskom izgubiti antigene, postati „neprepoznatljive" imunosnom sustavu, a to bi bila karakteristika klinički evidentnih tumora. Isto tako tumorske stanice i stanični mikrookoliš tumora sa svojim sastavom, uključujući i stanice imunosnog sustava, mogu čak favorizirati imunosnu nereaktivnost protiv tumorskih stanica pa i poticati njihov rast i razmnožavanje. Poznat je utjecaj kroničnih upalnih stanja na malignu transformaciju usprkos nazočnosti stanica imunosnog sustava. U tome mogu (paradoksalno) djelovati i pojedine sastavnice imunosnog sustava (podtipovi regulacijskih stanica i molekule). Konačni efekt u smislu djeluje li imunosni sustav u određenoj situaciji i fazi razvitka tumora antitumorski ili protumorski, ovisi i o odnosu tih pojedinih sastavnica imunosnog sustava. Prema pretpostavci imunosnog nadzora, bez njega bi učestalost tumora bila znatno viša jer imunosni sustav aktivno i najvećim dijelom uspješno uklanja antigeno aberantne (tumorske) stanice. Tumorske stanice koje prežive imunosni nadzor zapravo su selekcionirane na „preživljavanje". One se selekcijom antigeno zasigurno razlikuju od početnih tumorskih stanica preteča (manje su imunogenične) ili su regulacijski mehanizmi onemogućili zaštitnu antitumorsku imunosnu reakciju. U takvoj situaciji gdje autologne tumorske stanice izbjegnu pretpostavljenom imunosnom nadzoru imamo pojavu klinički evidentnih tumora. Ne samo eksperimentalni modeli već i pojedina klinička opažanja i nalazi, ponajprije u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju, podupiru koncept „imunosnog nadzora". Tako u tim interakcijama „imunosnog nadzora" između imunosnog sustava i autolognih stanica možemo imati fazu uništenja tumorskih stanica. Ako se ne uspiju ukloniti sve tumorske stanice, može i dalje postojati jedna faza nesigurne ograničene kontrole ili „ravnoteže" u nadzoru. Ako se u cijelosti izgubi mogućnost nadzora, nastat će sljedeća faza „bijega" preživjelih i selekcioniranih tumorskih stanica iz imunosnog nadzora s pojavom klinički evidentnih tumora (primarni tumori ili relaps bolesti). Ta pojava tumora u imunosno kompetentnih osoba sugerira da je „imunosni nadzor" samo jedna faza mogućih interakcija između imunosnog sustava i autolognih tumorskih stanica pa se u današnje vrijeme govori o tzv. „imunosnom uređivanju tumora" (engl. *cancer immunoediting*). To bi uređivanje uključivalo ove faze u dinamičkim interakcijama: faza eliminacije (engl. *tumor elimination phase*), faza ravnoteže s „uspavanim" tumorskim stanicama (engl. *equilibrium state with dormant tumor cells*) i faza bijega tumorskih stanica (engl. *tumor escape phase*).[2,8,9]

Neovisno o gore navedenom idejnom konceptu imunosnog uređivanja tumora, rezultati u bazičnotranslacijskim istraživanjima i u kliničkoj primjeni od devedesetih godina prošlog stoljeća pa do danas postavljaju ponovo fazu „entuzijazma" u imunoonkologiji. Primjerice, postiže se identifikacija gena koji određuju tumorske antigene u onkoloških bolesnika i njihovo molekularno karakteriziranje, a koje prepoznaje imunosni sustav bolesnika. Ti rezultati omogućuju razne pristupe vakcinacije odnosno izazivanja „aktivne" imunosti u bolesnika. Primjerice, vakcinacije sintetiziranim tumorskim antigenima pa do transfekcije tumorskih stanica ili stanica koje prezentiraju antigen s genima koji određuju potencijalne tumorske antigene i imunostimulatorne citokine. Antigeni koje imunosni sustav može prepoznati na autolognim tumorskim stanicama mogu biti tzv.

„neoantigeni“, koji nastaju kao posljedica somatskih mutacija gena u tumorskim stanicama tijekom procesa zloćudne transformacije ili stvaranjem „novih“ gena na mjestima kromosomskih translokacija s posljedicom sinteze novih molekula, odnosno antigena. Drugi izvor potencijalnih antigena (tzv. „antigeni pridruženi tumorù“) može biti povećana ekspresija normalnih molekula u tumorskim stanicama, a kao posljedica povećanog broja kopija pojedinih gena (primjer pozitiviteta HER-2). Također, zbog epigenetskih poremećaja može doći do aberantne vremenske i topografske ekspresije gena, odnosno antigena. Primjerice, antigeni raka testisa s ekspresijom u tumorskim stanicama ili primjer alfa-fetoproteina kao onkofetalnog antigena.[10–14]

Pojavljuju se i kliničke studije s uzgojem, aktivacijom, selekcijom i umnožavanjem potencijalnih antitumorskih limfocita *in vitro* iz bolesnika (ponajprije s metastatskim melanomom) i njihova vraćanja s terapijskom (antitumorskom) svrhom u bolesnike. Slijede i studije s primjenom slično uzgojenih limfocita *in vitro* s tzv. „kimeričnim antigenskim receptorima“ (engl. *Chimeric Antigen Receptors* – CARs). Uz te, u praksi razmjerno tehnološki i infrastrukturno kompleksne pristupe u smislu „pasivne“ imunosti, postoje i oni razmjerno jednostavniji u smislu kliničke primjene. Primjeri su pristupi s unosom monoklonskih protutijela protiv antigena na tumorskim stanicama ili primjena raznih imunostimulatornih citokina (na prvome mjestu visokodozni rekombinantni interleukin 2 (rIl-2)) ili s drugim molekulama možda sličnoga nespecifičnog imunostimulatornog djelovanja. Treba imati na umu da pojedina primijenjena monoklonska protutijela koja se inače upotrebljavaju u liječenju onkoloških bolesnika kao tzv. „ciljani lijekovi“ u takvome liječenju ne moraju izazivati imunosne reakcije protiv tumorskih stanica, već mogu djelovati u prvom redu drugim mehanizmima. Primjerice, kao lijekovi u smislu inhibicije molekularnih interakcija između raznih aktivacijskih liganada (faktori rasta) i receptora na staničnoj površini (npr., anti-HER-2-protutijela). Inhibicijom tih molekularnih interakcija blokiraju se razni stimulacijski signali koji se prenose molekularno-kaskadno od stanične membrane pa do molekule DNK u jezgri, gdje u konačnici potiču proliferaciju i druge biološke procese i u normalnih stanica i u tumorskih.[1–5,15]

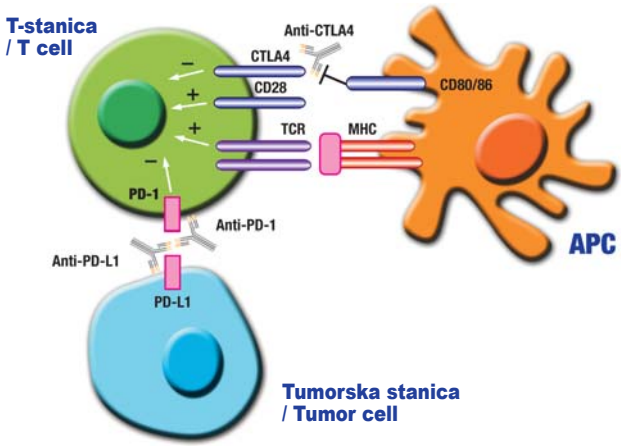
Tumorska imunologija primjenom protutijela s funkcijom blokade kontrolnih molekularnih interakcija u staničnim interakcijama negativne povratne sprege

Unatrag posljednjih nekoliko godina, zahvaljujući terapijskoj uspješnosti u klinici i razmjerno jednostavnoj primjenjivosti (humanizirana monoklonska protutijela), počinje se etablirati u praksi do tada idejno novi imunoterapijski pristup, usmjeren protiv inhibicijskih mehanizama imunosnog sustava, odnosno protiv regulacijskih molekula tog sustava. Tim se pristupom postiže blokada inhibicijskih regulacijskih mehanizama („blokada blokade“), odnosno olakšava se aktivacija ili reaktivacija T-limfocita koji mogu djelovati protiv autolognih tumora. Monoklonska protutijela koja se primjenjuju ne djeluju izravno na tumorske stanice, već blokadom blokade aktiviraju možda „zakočeni“ imunosni sustav.[1–5,16]

Ukratko, fiziološka aktivacija T-limfocita uz prepoznavanje antigena putem receptora specifičnog za antigen (tzv. „prvi signal“) iziskuje i dodatne kostimulacijske interakcije preko drugih molekula (tzv. „drugi signal“). Receptor specifičan za antigen u T-limfocita, odnosno T-limfociti prepoznaju peptidne antigene u obliku molekularnog kompleksa s molekulama glavnog kompleksa tkivne snošljivosti na drugim stanicama. Te druge stanice mogu biti tzv. stanice koje prezentiraju antigen, primjerice, dendritičke stanice u aferentnoj fazi imunosne reakcije ili druge (ciljne) stanice, primjerice, u eferentnoj fazi imunosne reakcije. U molekularnim interakcijama „drugog signala“ također imamo interakcije tipa receptor – ligand, gdje su „receptorske“ molekule na T-limfocitima, a molekule ligandi su na drugim stanicama. Primjer molekula koje su uključene u tzv. „drugi signal“ jesu molekula CD28 na T-limfocitima i molekule ligandi CD80 (B7-1) / CD86 (B7-2) na dendritičkim stanicama. Nakon aktivacije u T-limfocita fiziološki dolazi do pokretanja genetskih programa koji rezultiraju proliferacijom i funkcionalnom diferencijacijom T-limfocita. Dolazi i do egzocitoze vezikula s molekulama CTLA-4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*; CD152) koja je homolog molekule CD28, odnosno do ekspresije molekula CTLA-4 na staničnoj membrani aktiviranih T-limfocita. Preko molekula CTLA-4 koje stimuliraju ligand pokreću se u aktiviranim T-limfocitima unutarstanični molekularni signali negativne povratne sprege, odnosno sprečava se razvitak „prejake“ imunosne aktivacije i reakcije u aferentnoj fazi imunosne reakcije. Molekule CTLA-4 i CD28 tada su u međusobnoj kompeticiji za molekule B7, ali molekule CTLA-4 imaju veći afinitet od molekula CD28 za interakcije s molekulama B7 i tako nakon početne aktivacije T-limfocita dolazi do „kočenja“ njihove aktivacije (slika 1.). Valja napomenuti da postoje i druge molekule na T-limfocitima i molekule ligandi na drugim stanicama koje također čine „druge aktivacijske signale“, a koje su predmet kliničkih studija, primjerice, molekula OX40 (CD134) na T-limfocitima i ligand OX40L (CD252).[1–5,16–19]

Nadalje, uvidjelo se da fiziološki postoje i drugi mehanizmi negativne povratne sprege, koji se zbivaju isto tako putem drugih sličnih molekularnih interakcija tipa receptor – ligand u eferentnoj fazi imunosne reakcije, gdje su također „receptorske“ molekule na T-limfocitima, a ligandi na drugim stanicama. S imunosnoregulacijskog aspekta govori se o molekulama sustava kontrolnih točaka (engl. *checkpoint*) koji omogućava fiziološku regulaciju aktivacije i trajanje aktivacije stanica imunosnog sustava, u ovom slučaju T-limfocita. Fiziološka je uloga tog sustava i mehanizama negativne povratne sprege prevencija prejake aktivacije T-limfocita, radi izbjegavanja mogućih autoimunosnih reakcija i minimaliziranja staničnо-tkivnih oštećenja tijekom tih reakcija. Primjer molekula u sustavu negativne povratne sprege u eferentnoj fazi imunosne reakcije jesu molekula „PD-1“ (protein programirane smrti 1; engl. *programmed cell death protein 1*; CD279), koja je također član porodice B7/CD28 kostimulacijskih receptora i nalazi se na T-limfocitima. PD-1 regulira aktivaciju T-limfocita interakcijom (vezanjem) s ligandima „PD-L1“ (CD274) ili s „PD-L2“ (CD273). Ta interakcija također inhibira proliferaciju T-limfocita, smanjuje njihovo preživljavanje, smanjuje se sekrecija interferona-gama (engl. *interferon-gamma* – IFN-γ), faktora nekroze tumora-alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha* – TNF-α) i interleukina 2 (interleukin 2, IL-2). Prevenira se i fosforilacija molekula u prijenosu aktivacijskih signala u T-limfocita nakon prepoznavanja antigena od T-limfocitnog receptora specifičnog za antigen. Posljedično, smanjena je aktivacija T-limfocita, oni ulaze u stanje „iscrpljenosti“ (tzv. „anergije“). To se stanje T-limfocita uočava u kroničnim infekcijama i kod tumora.

Ako na tumorskim stanicama postoje takvi „inhibirajući“ ligandi, a oni se tu mogu naći jer se fiziološki mogu nalaziti na normalnim stanicama, možemo imati situaciju funkcionalne inaktivacije i nereaktivnosti protiv autolognih tumor-



Slika 1. *Pojednostavnjeni shematski prikaz molekula staničnih interakcija preko molekula kontrolnih točaka CTLA-4, PD-1 i PD-L1. U aferentnoj ili aktivacijskoj fazi imunosne reakcije stanice koje prezentiraju antigen (APC) prikazuju ga T-limfocitima u kontekstu molekula glavnog kompleksa tkivne snošljivosti (MHC/HLA). T-limfociti prepoznaju taj kompleks preko receptora specifičnog za antigen. Za potpunu uspješnu aktivaciju potreban je drugi koaktivacijski signal koji je nespecifičan za antigen (interakcije CD28 : CD80 (B7-1)/CD86 (B7-2)). Izostanak tog signala uzrokuje anergiju. Nakon aktivacije T-limfocita dolazi do ekspresije molekule CTLA-4 koja poslije interakcije s molekulama CD80 (B7-1)/CD86 (B7-2) koči daljnju aktivaciju T-limfocita (sigurnosni mehanizam negativne povratne sprege). Anti-CTLA-4-protutijela vezanjem na molekulu CTLA-4 blokiraju tu blokadu i tako pojačavaju aktivaciju T-limfocita. Slične su inhibicijske interakcije s blokadom T-limfocita i u eferentnoj fazi imunosne reakcije putem molekula PD-1 : PD-L1. Protutijela protiv molekula PD-1 i/ili PD-L1 blokiraju tu blokadu s posljedicom reaktivacije T-limfocita. Molekularne interakcije PD-1 : PD-L1 postoje i u aferentnoj fazi imunosnog odgovora.*

Figure 1. *Simplified schematic representation of CTLA-4 and PD-1 immune checkpoints. In the priming phase, antigen-presenting cells (APC) present antigens to the T-cells. Antigen (short peptide) is presented in the context of the major histocompatibility complex (MHC) class I or class II molecules and it is recognized by the T-cell receptor (TCR). For T-cells to become fully activated second signal is required. This second signal, the co-stimulatory signal, is antigen nonspecific and is provided by the interaction between co-stimulatory molecules expressed on the membrane of APC and the T-cell. Co-stimulatory signals are provided by binding of the CD28 receptor on the T-cell surface to its ligand CD80 (B7-1) or CD86 (B7-2) on the APC. These interactions enhance stimulation of the T-cell, whereas failure of this event results in T-cell anergy (non-activating event). As a regulatory mechanism, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) is upregulated after T-cell activation and inhibits the T-cell response. Binding of CTLA-4 to CD80 (B7-1) or CD86 (B7-2) acts as a suppressor response. This step acts as a checkpoint in the immune response cascade and prevents adverse and harmful immune activities of T-cells. Anti-CTLA-4 antibodies bind to CTLA-4, turning off the inhibitory signal, thus resulting in an enhancement of T-cell function. In the effector phase, the programmed cell death-1 (PD-1) inhibitory receptor is expressed by the T-cell and, when it is engaged by its ligands PD-L1 and PD-L2, it serves to inhibit the T-cell response. Anti-PD-1 or anti-PD-L1 antibodies bind to PD-1 or PD-L1, respectively, turning off the inhibitory signal in the peripheral tissues and enhancing T-cell function. PD-1/PD-L1 interactions are complex, and this interaction is also involved in the priming phase.*

skih stanica. Isto tako, mehanizmi negativne povratne sprege mogu i u aferentnoj fazi imunosne reakcije dovesti do abortivne imunosne reakcije (nema razvitka antitumorske reakcije).[16–19] Važnost tih mehanizama negativne povratne sprege u antitumorskoj imunosti dokazao je na eksperimentalnome životinjskome modelu 1996. g. imunolog Allison sa suradnicima kada je uporabom protutijela koje blokira interakciju između receptora i liganda u negativnoj povratnoj sprezi izazvao zaštitnu staničnu antitumorsku imunost („blokada blokade“).[20] Daljnja klinička istraživanja u onkoloških bolesnika s monoklonskim protutijelima koja „blokiraju blokadu“ dovela su do terapijski uspješnih rezultata u smislu vjerojatnog izlječenja dijela onkoloških bolesnika s određenim tumorima u stadijima metastatske bolesti. Primijenjena protutijela ne djeluju izravno na tumorske stanice, već blokadom blokade aktiviraju „zakočeni“ imunosni sustav. Publicirani rezultati kliničkih studija faze 3 pojavili su se prvo 2010. godine i one i dalje slijede. U tim kliničkim studijama upotrijebljena su humanizirana monoklonska protutijela protiv molekula/receptora na T-limfocitima s inhibicijskom funkcijom „CTLA-4“ i „PD-1“ ili protiv inhibicijskog liganda na „ciljnim“ stanicama „PD-L1“ i „PD-L2“. Slijedile su ubrzane registracije, odnosno odobrenja za primjenu tih protutijela u pojedinih metastatskih tumora (za melanom, rak pluća, rak bubrega, Hodgkinov limfom, planocelularni rak glave i vrata, rak mokraćnog mjehura). Nuspojave primjene tih monoklonskih protutijela koja blokiraju blokadu tipa su raznih autoimunosnih reakcija različita intenziteta; rjeđe su infuzijske reakcije.[1–3,16–19] Prvo odobreno humanizirano monoklonsko protutijelo bio je ipilimumab (anti-CTLA-4) s indikacijom za liječenje bolesnika s metastatskim melanomom.[21] Bolesnici s tim melanomom u prvoj su kliničkoj studiji faze 3 randomizirani da primaju ipilimumab (3 mg/kg tjelesne mase u četiri trotjedna ciklusa) s peptidnom vakcinom gp100, ipilimumab u kombinaciji s placebom ili vakcinu gp100 s placebom. Medijan preživljenja bolesnika koji su primili ipilimumab s vakcinom gp100 ili bez nje bio je 10,0, odnosno 10,1 mjesec, a onih koji su primili samo vakcinu gp100 6,4 mjeseca; $p < 0,001$, odnosno $p = 0,003$.[21] Poslije su slijedila odobrenja za protutijela nivolumab (anti-PD-1)[22] i pembrolizumab (anti-PD-1).[23] Uz ta, povijesno prva odobrena humanizirana *anti-checkpoint* monoklonska protutijela, postoje i druga u raznim fazama testiranja i/ili odobrenja za liječenje bolesnika s metastatskom bolesti. Primjerice, tremelimumab (anti-CTLA-4), pidilizumab (anti-PD-1), AMP-514 (anti-PD-1), AUNP-12 (anti-PD-1), BMS936559 (anti-PD-L1), atezolizumab (anti-PD-L1), durvalumab (anti-PD-L1), avelumab (anti-PD-L1), AMP-224 (anti-PD-L2).[24,25]

Rezultati kliničke primjene gore navedenih protutijela protiv molekula sustava kontrolnih točaka (engl. *immune anti-checkpoint blockade therapy*) unijeli su novu fazu entuzijazma u tumorsku imunologiju. Dobiveni su rezultati u smislu dugotrajnije regresije tumora u dijela bolesnika, a možda su postignuta i izlječenja. Primjerice, grafički prikazi krivulja preživljenja liječenih skupina bolesnika u kliničkim studijama s protutijelima protiv molekula sustava kontrolnih točaka pokazuju, u usporedbi s osi X (apscisa) koja se odnosi na vrijeme praćenja bolesnika, nakon inicijalnog pada pojavu razmjernog odmaknutoga, dugotrajnog i paralelnog platoa s osi X. Takvi rezultati upućuju, ponavljamo, na dugo vrijeme bez progresije bolesti ili na moguće izlječenje. Za razliku od toga u (kontrolnih) bolesnika liječenih kemoterapijom dolazi do „dodirivanja“ krivulje preživljenja s apscisom; nema preživljenja ili se u praćenih bolesnika ono postiže samo u nekoliko posto bolesnika. U tom kontekstu uspješnosti valja istaknuti, primjerice, kliničku studiju faze 3 s pembrolizumabom u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica. Jedan od kriterija uključivanja bio je imunohistokemijski pozitivitet ekspresije PD-L1 u 50% ili više tumorskih stanica. Bolesnici u kontrolnoj skupini primali su kemoterapijski standard, tj. kemoterapiju baziranu na citostatiku cisplatini. Bolesnici na pembrolizumabu imali su statistički značajno duže preživljenje bez progresije bolesti (10,3 mjeseca nasuprot 6,0 mjeseci; $p < 0,001$). Razlika je bila i u sveukupnome šestomjesečnom preživljenju (80,2% bolesnika nasuprot

72,4% bolesnika; p = 0,005), u stupnju postotka bolesnika u odgovoru (44,8% nasuprot 27,8%) i u medijanu trajanja odgovora (u skupini na pembrolizumabu medijan nije još dosegnut nasuprot 6,3 mjeseca). Također, bolesnici na pembrolizumabu imali su nižu učestalost nuspojava.[26]

Gore navedena monoklonska protutijela razmjerno se dobro podnose, daju se bez specifične premedikacije (bez kortikosteroida koji djeluju imunosupresivno), tj. bez premedikacija koje se uobičajeno daju kod kemoterapijskih protokola. Treba biti svjestan mogućeg rizika od infuzijske reakcije, ali i autoimunosnih nuspojava i tada postoji opcija primjene kortikosteroida ili druge antiinflamatorne terapije (npr., anti-TNF-protutijela). Nadalje, od početka primjene protutijela do kontrole tumora može slijediti razdoblje od više tjedana pa do više mjeseci. U tom se periodu može steći i lažan dojam progresije tumorske bolesti (pseudoprogresija). Postoje, štoviše, i izvještaji o regresiji bolesti u bolesnika u kojih je zbog „zamjene" pseudoprogresije s progresijom bolesti liječenje bolesnika prekinuto. Zapravo, u tih se bolesnika pokrenula ili aktivirala antitumorska imunost koja je djelovala i nakon prestanka apliciranja *anti-checkpoint* protutijela.[1–3,16–19]

Kako se kontrola tumorske bolesti postiže samo u dijela liječenih bolesnika, dio istraživanja u vezi s primjenom *anti-checkpoint* terapije usmjeren je i k nalaženju primjenjivih i reproducibilnih prediktivnih parametara ili biomarkera. Opaženo je da su takvoj vrsti imunoterapije podložniji tumori s razmjerno većim brojem mutacija (to su gore navedeni tumori), zatim bolesnici u čijih se tumora opaža razmjerno opsežnija limfocitna infiltracija, odnosno nalaze se obrasci ekspresije gena imunosnih stanica (engl. *immune signatures*) koji odgovaraju tzv. staničnom imunosnom odgovoru, kao i možda povećana ekspresija molekule PD-L1 (ekspresija na tumorskim stanicama). Zbog razmjerne praktičnosti u smislu imunohistokemijske ekspresije molekule PD-L1 pojedine vrijednosti pozitivnosti uzimaju se kao kriteriji uključivanja bolesnika u kliničke studije ili u terapiju. S druge strane, na terapiju anti-checkpoint antitijelima mogu odgovoriti i bolesnici s PD-L1-negativnim tumorima. Za sada još nema zadovoljavajućih prediktivnih biomarkera, odnosno njihove standardizacije, što, zapravo, ne iznenađuje jer između stanica imunosnog sustava i tumorskih stanica u individualnih bolesnika postoje i dinamičke interakcije i moguća heterogeničnost u smislu ekspresije potencijalnih tumorskih neoantigena te stanične gustoće i sastava stanica imunosnog sustava u tumoru i oko njega.[1–5,27,28,29–31]

U zaključku, valja očekivati da će imunoterapija (imunoonkologija) putem primjene protutijela koja blokiraju interakcije između molekula u imunosnim mehanizmima negativne povratne sprege postati sastavni dio terapijskog arsenala u liječenju bolesnika s pojedinim tipovima tumora. Isto tako, primjena tih protutijela u kombinaciji s antitumorskim vakcinama može omogućiti i klinički uspješnu primjenu ranijih vakcina koje su bile racionalno konstruirane i primijenjene, ali nisu uspjele izazvati terapijski učinkovitu ili zaštitnu antitumorsku imunost.[2,3,32,33]

LITERATURA

1. *Velcheti V, Schalper K.* Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016;35:298–308. doi: 10.14694/EDBK_156572.
2. *Pardoll D.* Cancer and the immune system: basic concepts and targets for intervention. Semin Oncol 2015;42:523–38. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.003.
3. *Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM.* Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? BMC Med 2016;14:73. doi: 10.1186/s12916-016-0623-5.
4. *Yang Y.* Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. J Clin Invest 2015;125:3335–7. doi: 10.1172/JCI83871.
5. *Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM i sur.* Classification of current anticancer immunotherapies. Oncotarget 2014;5:12472–508.
6. *Parish CR.* Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. Immunol Cell Biol 2003;81:106–13.
7. *Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S.* Immunotherapy of cancer in 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62:309–35. doi: 10.3322/caac.20132.
8. *Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ.* New insights into cancer immunoediting and its three component phases–elimination, equilibrium and escape. Curr Opin Immunol 2014;27:16–25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004.
9. *Spranger S, Gajewski TF.* Tumor-intrinsic oncogene pathways mediating immune avoidance. Oncoimmunology 2015;5(3):e1086862.
10. *Ward JP, Gubin MM, Schreiber RD.* The role of neoantigens in naturally occurring and therapeutically induced immune responses to cancer. Adv Immunol 2016;130:25–74. doi: 10.1016/bs.ai.2016.01.001.
11. *Obeid J, Hu Y, Slingluff CL Jr.* Vaccines, adjuvants, and dendritic cell activators–current status and future challenges. Semin Oncol 2015; 42:549–61. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.006.
12. *Vigneron N.* Human tumor antigens and cancer immunotherapy. Biomed Res Int 2015;2015:948501. doi: 10.1155/2015/948501.
13. *Wurz GT, Kao CJ, DeGregorio MW.* Novel cancer antigens for personalized immunotherapies: latest evidence and clinical potential. Ther Adv Med Oncol 2016;8:4–31. doi: 10.1177/1758834015615514.
14. *Desrichard A, Snyder A, Chan TA.* Cancer Neoantigens and applications for immunotherapy. Clin Cancer Res 2016;22:807–12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3175.
15. *Vu T, Claret FX.* Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. Front Oncol 2012;2:62. doi: 10.3389/fonc.2012.00062.
16. *Juretić A.* Recent advances in clinical anti-cancer immunotherapy. Period Biol 2014;116:365–70.
17. *Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD.* Immune checkpoint blockade in cancer therapy. J Clin Oncol 2015;33:1974–82. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
18. *Sharma P, Allison JP.* Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. Cell 2015;161: 205–14. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.030.
19. *Smyth MJ, Ngiow SF, Ribas A, Teng MW.* Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:143–58. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.209.
20. *Leach DR, Krummel MF, Allison JP.* Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science 1996;271:1734–6.
21. *Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i sur.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363:711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
22. *Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR i sur.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366: 2443–54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
23. *Hamid O, Robert C, Daud A i sur.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013;369:134–44. doi: 10.1056/NEJMoa1305133.
24. *ClinicalTrials.*gov. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/.
25. *Ma W, Gilligan BM, Yuan J, Li T.* Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy. J Hematol Oncol 2016;9:47. doi: 10.1186/s13045-016-0277-y.
26. *Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG i sur.*; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016;375:1823–33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
27. *Spencer KR, Wang J, Silk AW, Ganesan S, Kaufman HL, Mehnert JM.* Biomarkers for immunotherapy: current developments and challenges. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016;35:e493–503. doi: 10.14694/EDBK_160766.
28. *Wang X, Teng F, Kong L, Yu J.* PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. Onco Targets Ther 2016;9:5023–39. doi: 10.2147/OTT.S105862.
29. *Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN.* Cancer immunology. The "cancer immunogram". Science 2016;352:658–60. doi: 10.1126/science.aaf2834.
30. *Chabanon RM, Pedrero M, Lefebvre C, Marabelle A, Soria JC, Postel-Vinay S.* Mutational landscape and sensitivity to immune checkpoint blockers. Clin Cancer Res 2016;22:4309–21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0903.
31. *Braun DA, Burke KP, Van Allen EM.* Genomic approaches to understanding response and resistance to immunotherapy. Clin Cancer Res 2016;22:5642–50. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0066.
32. *Ali OA, Lewin SA, Dranoff G, Mooney DJ.* Vaccines combined with immune checkpoint antibodies promote cytotoxic t-cell activity and tumor eradication. Cancer Immunol Res 2016;4:95–100. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0126.
33. *Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, Tsitsilonis O, Samara P.* Harnessing the immune system to improve cancer therapy. Ann Transl Med 2016;4:261. doi: 10.21037/atm.2016.04.01.

In memoriam
Obituaries

Mr. sc. SVETKO FATOVIĆ
(30. 10. 1933. – 7. 8. 2016.)



Mr. sc. Svetko Fatović, dr. med., spec. opće medicine, rođen je 30. listopada 1933. god. na otoku Sestrunju kao najstarije od petero djece. Rastao je na Sestrunju tijekom Drugoga svjetskog rata gdje, uz prekid zbog ratnih neprilika, završava osnovnu školu. Nakon završetka rata upisao se u gimnaziju u Zadru gdje završava prvi i drugi razred. Treći i četvrti razred pohađa u Šibeniku, a od petog razreda do završetka ponovo pohađa gimnaziju u Zadru. Nakon završetka gimnazijskog obrazovanja (1953./54.) upisao se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, gdje je i diplomirao 1961. godine.

Nakon završetka studija započeo je liječnički staž u Kliničkoj bolnici „Dr. Mladen Stojanović“, danas Klinički bolnički centar *Sestre milosrdnice* početkom 1962., a prekida ga zbog služenja vojnog roka. Stažiranje nastavlja od rujna do prosinca 1963. godine.

Svoje prvo stalno zaposlenje počinje 19. prosinca 1963. u Hrvatskome zagorju u Domu zdravlja Zlatar, ambulanti Konjščina, gdje radi sve do kraja ožujka 1970. godine. U tom razdoblju počinje i specijalizaciju iz opće medicine koju završava 1969. godine.

Početkom 1970. godine pozvan je da, kao liječnik specijalist opće medicine, preuzme službu u Domu zdravlja Remetinec, u ambulanti Zapruđe u Zagrebu, u eksperimentalnoj zdravstvenoj stanici, gdje od tada radi kontinuirano do odlaska u mirovinu 1998. godine.

U tih 28 godina rada požrtvovno je skrbio o zdravlju populacije, pružajući pacijentima osobnu, primarnu, kontinuiranu zdravstvenu skrb od novorođenačke dobi do duboke starosti. S njima je živio, stario, dijelio lijepe i teške životne trenutke, bio prisutan i poštovan u njihovim životima. Kao liječnik, autoritet, prijatelj, čovjek.

Zajedno s tri tima obiteljske medicine i patronažnim sestrama radio je i na preventivi i na kurativi; poštovao je i zalagao se za koncept sveobuhvatnosti u općoj medicini, radio u savjetovalištu za dojenčad i malu djecu, sudjelovao u radu s malim grupama kroničara, terenskom radu te često svoje pacijente posjećivao i liječio u njihovim domovima, njegujući tako kućni posjet kao specifičnost rada u općoj medicini. Uzimao je PAPA-testove, educirao stanovništvo o kontracepciji, pratio trudnoće. Radio je sve ono što se tada očekivalo od liječnika opće medicine, ističući da je on stup, osoba prvog kontakta i čuvar zdravstvenog sustava. Tijekom 1980-ih godina 20. stoljeća opća medicina dosegla je svoj vrhunac u Hrvatskoj, a eksperimentalna zdravstvena stanica u Zapruđu bila je ogledni model te su ju posjećivali specijalisti i specijalizanti opće medicine iz cijelog svijeta.

Svetko Fatović njegovao je odnos s kolegama, mlađim kolegama nesebično prenosio svoje znanje i ljubav prema općoj medicini, ali i prema znanosti, potičući ih na stalno učenje i usavršavanje.

Uz svakodnevnu liječničku praksu aktivno sudjeluje u izobrazbi liječnika i studenata koju organizira Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“/Katedra opće medicine. Uz navedeno sudjeluje u znanstvenim projektima (*Uloga liječnika opće medicine u planiranju porodice, Epidemiološko istraživanje kardiovaskularnih bolesti*), u okviru kojih je proveo i dodatnu edukaciju.

U sklopu svakodnevne medicinske prakse bavi se istraživanjima onodobne nove urbane sredine na području Zdravstvene stanice Zapruđe, Dom zdravlja Novi Zagreb. Osobit interes posvećuje problematici izostanka s posla zbog njege člana obitelji, što je rezultiralo i prijavom magistarskog rada pod naslovom „Uzroci i implikacije izostanaka s posla zbog njege člana porodice u definiranoj urbanoj sredini“ koji je uspješno obranio 1980. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Unatoč životu i radu u Zagrebu ljubav za rodni otok Sestrunj bila je važan i prepoznatljiv dio njegove osobnosti. Ljetni su godišnji odmori prolazili u liječničkim savjetima mještanima, katkada i pregledima, jer sve je bilo lakše kada se njihov likar zatekao ondje. Pogađalo ga je umiranje Sestrunja na kojem je bilo sve manje ljudi, ali i inercija vezana uz ulaganja u razvoj otočnog života. I zato ne miruje. Nakon odlaska u mirovinu 1998. počinje ulagati u svoj otok i okreće se prikupljanju riječi sestrunjskog dijalekta te je tako, radeći godinama iz dana u dan, ne ispuštajući materijal iz ruku, zaokružio bogatu riznicu sestrunjskih riječi i izričaja. Umro je 7. kolovoza 2016. godine, no svoje je djelo prethodno priveo kraju. Knjiga Rječnik sestrunjskoga govora izašla je u travnju 2017. godine kao primjer njegove neraskidive povezanosti s otokom Sestrunjem i velike želje da rodni govor ne ostane zaboravljen. Upisao se tako u trajno sjećanje ne samo svojih pacijenata i kolega već i kao čuvar jezičnoga blaga svojega rodnog otoka.

Svojim životom i radom, ljubavlju prema čovjeku i zavičaju ostat će uzor generacijama.

Ornella Santini-Manzin

Dr. RADOVAN VUKELIĆ
(12. 11. 1941. – 12. 5. 2017.)



Dan 12. 5. 2017. pamtit ćemo po odlasku velikog čovjeka i liječnika koji je za života postao legenda svoje struke. Svojom osobnošću i znanjem obilježio je važno razdoblje opće medicine u Ogulinu i oplemenio živote svoje obitelji, pacijenata, prijatelja i suradnika. Bio je bogomdan, živio s ljudima i za ljude. Već na prvi pogled plijenio je gordom pojavom, srčanošću, dobrotom i određenošću svojih gledišta. Često je znao naglasiti da je iz roditeljskog doma ponio vrijednosti koje su ga odredile kao čovjeka i kao liječnika. Svatko od nas tko je radio s njim ponosan je na tu suradnju i s tugom, nostalgijom, ali i radošću sjećamo se onog vremena kada je ime dr. Vukelića bilo sinonim za Medicinski centar Ogulin. Bio je rođeni vođa, naš direktor, kolega koji je nesebično dijelio svoje znanje i praktične savjete. U njegovu smo okrilju osjećali sigurnost i ponos što učimo medicinu na izvoru. Svojim je primjerom pokazivao da liječnik živi sa svojim pacijentima, da ljude treba slušati, a bolest prepoznati. Nepotrebne stvari koje bi vodile u krivom smjeru presjekao bi na vrijeme. Učio nas je da je timski rad ključ uspjeha u našem pozivu u koji treba uložiti zdrav razum, srce i cijelog sebe.

Iz bogate biografije dr. Radovana Vukelića izdvojit ću važne momente njegova života. Rodio se 12. 11. 1941. g. u Nišu. Osnovnu školu pohađao je u Moravicama, a gimnaziju u Ogulinu. Medicinski fakultet završio je u Zagrebu 11. 4. 1968. g. i nakon toga odmah počeo raditi u Domu zdravlja u Ogulinu u svojstvu liječnika. Vrijedno je spomenuti neke njegove kolegice i kolege iz tog doba koji su ogulinsku medicinu stavili na zavidni nivo: dr. Gabrijela Vukelić, dr. Đurđica Abramović-Prodan, dr. Vesna Stipaničić, dr. Gordana Grgurić, dr. Irena Mihelčić, dr. Ivanka Vidaković, dr. Lidija i dr. Drago Dokmanović, dr. Vitomir Saks, dr. Slobodan Perković, dr. Vladimir Špigl, dr. Branko Randić, dr. Ivo Žic, dr. Vladimir Bujanović, dr. Ostoja Janjanin, dr. Ante Vodanović i dr.

Vrlo brzo opredjeljuje se za opću medicinu jer je smatrao da se medicina živi u ambulanti i na terenu, a ne samo u bolnici. Specijalizaciju iz opće medicine završio je 1974. g. Tijekom svojega bogatog života od 1982. g. bio je na dužnosti direktora OOUR-a primarne zdravstvene zaštite Ogulin, a od 1986. do 1991. g. obnašao je dužnost ravnatelja Medicinskog centra Ogulin. Bilo je to nezaboravno vrijeme kada nije nedostajalo posla ni veselja. Na posao smo dolazili radosni jer je Medicinski centar bio naš drugi dom. Dan bismo započinjali u maloj čajnoj kuhinji gdje bismo se nagurali pijući jutarnju kavu. Slijedio je predan rad po ambulantama te potom odlazak na teren. Dijelili smo radosti položenih ispita, postavljanja temelja kuća, podizanja krovova, rođenja djece ili tugovali kada su odlazile drage osobe. U svemu tome naš je Vuk bio s nama i na tome smo mu bili zahvalni.

Osim medicine dr. Vukelić volio je sport. Od 1978. do 1990. g. u Ogulinu su se održavale radničke sportske igre koje su bile organizirane tako da su sva ogulinska poduzeća imala svoje sportske ekipe, a pokrovitelj je bio radnički sindikat. Dr. Perković je naveo jednu zgodu kada se na igrama održavala nogometna utakmica. Pobjednik je bila ekipa Primarne zdravstvene zaštite, a slavlje se nastavilo pod patronatom dr. Vukelića u tadašnjem hotelu „Kapela“ uz *pommes frites* i pivo.

Tijekom mandata ravnatelja dogovorena je kupnja prvog CT uređaja u Ogulinu i prvoga službenog vozila Mazde. Ulagao je puno u kontinuitet obrazovanja i odgojio generacije liječnika i medicinskih sestara. Odlasci na stručna usavršavanja bili su važni i pristupačni. Važan projekt dr. Vukelića 1989. g. bio je *screening* na terenu, odnosno terenski pregled stanovništva Ogulina i okolice. U sivim „peglicama“ Doma zdravlja timovi sastavljeni od svih liječnika i sestara obavljali su terenske preglede stanovnika, uzimali anamneze, snimali EKG, mjerili tlak, kontrolirali šećer u krvi i urinu. Bio je to hvalevrijedan projekt u kojem smo otkrili dosta potencijalnih pacijenata koje smo dalje upućivali na obrade te prevenirali razvoj većih komplikacija. Dr. Vukelić nam je govorio: „Pacijent je bilo gdje uvijek pacijent i pomozi mu sada i ovdje!“ Hvala Ti, Radovane, na ovoj školi!

Od 1994. g. dr. Vukelić otvara privatnu ordinaciju opće medicine. Imao je svoje metode rada i uvijek je potvrđivao svoj prvobitni odabir specijalizacije opće medicine. Briljirao je kao dijagnostičar i svojom je terapijom potvrđivao zrelost struke. Znao je reći da opća medicina ima smisla do onog trenutka dok postoji odgovor na problem. Svojim je stajalištem potvrđivao da su mu pacijenti, suradnici i kolege uz obitelj bili najvažniji dio života. Uz takav uzajamni odnos doživio je svu punoću obiteljskog života i liječničkog poziva. Cijeli radni vijek ostao je vezan za Ogulin i pacijente kojima je posvetio svoje vrijeme, znanje, brigu i zalaganje. U životu ga je vodila ljubav prema supruzi Vesni, djeci Darku, Rajki i Milanu te sedmero unučadi: Sonji, Radovanu, Tonki, Mari, Maksu, Petru i Nikoli. Oni su njegovo bogatstvo i njima se beskrajno ponosio.

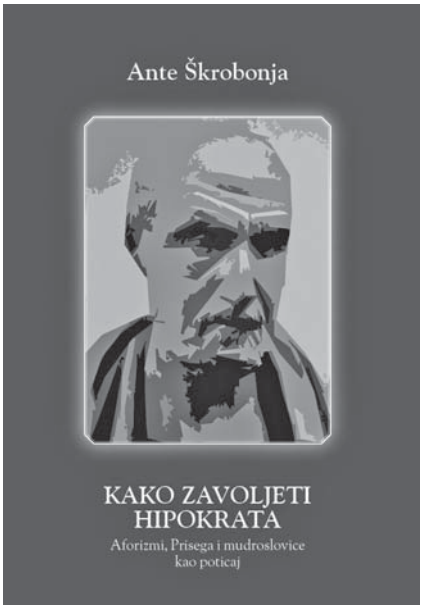
30. 12. 2006. g. dr. Vukelić odlazi u mirovinu. Svoje medicinsko umijeće prenio je kolegici dr. Nikolini Zrnić koja je imala privilegij da joj bude mentor i prijatelj. Povukao se dostojanstveno kao što je i živio. Hrabro se borio sa srčanim tegobama, dokazao nakon moždanog udara da nije otpisao život i da tada još nije svoju životnu misiju ispunio do kraja.

Svaki je život priča za sebe, a ova je neponovljiva i jedinstvena. Odaje posebnost života koji je dr. Vukelić dijelio sa svima nama. Neka Bog podari hrabrost njegovoj obitelji da prihvati gubitak i spoznaju da će vrijeme otupiti oštricu boli, ali neće popuniti prazninu. Bila je sreća poznavati Te, poštovani Učitelju! Neka Ti je vječni pokoj i mir, dragi Radovane!

Dr. Danijela Tomić, spec. anesteziolog

Prikaz knjige
Book review

Prof. dr. sc. Ante Škrobonja: KAKO ZAVOLJETI HIPOKRATA



Doajen hrvatske povijesti medicine profesor Ante Škrobonja objavio je početkom svibnja 2017. godine u Rijeci i predstavio svoju najnoviju knjigu provokativnog naslova *Kako zavoljeti Hipokrata: Aforizmi, Prisega i mudroslovice kao poticaj* u izdanju Tiska Zambelli i Hrvatskoga znanstvenog društva za povijest zdravstvene kulture. Riječ je o knjizi formata 15 x 21 cm s tvrdim uvezom koja obuhvaća 224 stranice i 216 iznimno atraktivnih slika u boji. Autor, dugogodišnji profesor povijesti medicine na riječkome Medicinskom fakultetu i specijalist medicine rada, kao i u svojim prethodnim djelima, ističe važnost poznavanja povijesti medicine ne samo zbog akademskih interesa već i kao korisne osnove za medicinsku praksu. Kao razlog za pisanje knjige autor navodi želju za prevođenjem Hipokratovih Aforizama na hrvatski jezik, koji su do sada bili dostupni samo u stranim prijevodima, a pri čemu se u nedostatku sačuvanoga starogrčkog izvornika koristio najpreciznijim dostupnim prijevodima na engleski, francuski i talijanski jezik. Knjiga se okvirno može podijeliti na tri dijela: povijesnomedicinski uvodni dio, središnji dio koji čine autorovi izvrsni prijevodi najvažnijih Hipokratovih djela na hrvatski jezik te naposljetku zaključni mozaični dio.

U povijesnomedicinskom uvodnom dijelu autor daje sažet i pristupačan pregled razvoja starogrčke medicine od njezina legendarnog utemeljitelja i kasnijeg 'boga liječništva' Asklepija, preko raznolikih filozofskih smjerova i njihovih utjecaja na medicinski razvoj, do njezina najpoznatijeg predstavnika i kasnijeg 'oca medicine' Hipokrata (460. – 377. pr. Kr.). Rođen na grčkom otoku Kosu, u obitelji liječnika Heraklida i primalje Praksitele, Hipokrat se obrazuje u tradiciji liječnika asklepijada koji medicinu prakticiraju u hramovima posvećenim Asklepiju. Međutim, za razliku od svojih prethodnika on raskida veze medicine s religijom te ju postavlja na racionalne temelje kombinacijom empirije utemeljene na detaljnom promatranju i sustavnom pregledu bolesnika te Empedoklove filozofije o četiri elementa (vodi, vatri, zemlji, zraku) i četiri svojstva (vlažnom, toplom, hladnom, suhom) na temelju koje osmišljava teoriju o četiri tjelesna soka (krvi, žutoj žuči, crnoj žuči, flegmi) čija ravnoteža (eukrazija) obilježava zdravlje, dok neravnoteža (diskrazija) uzrokuje bolest. Tako utemeljuje humoralnu medicinu koju karakteriziraju cjelovit pristup pacijentu i orijentiranost prema prognozi za razliku od suparničke solitarne škole na susjednom otoku Knidu obilježene orijentiranošću prema simptomima i usmjerenošću ka dijagnozi. Svoje iskustvo Hipokrat sažima u djelima iz različitih grana medicine, tradicija mu ih pripisuje čak 59 iako se njihovo autorstvo ne može sa sigurnošću utvrditi, a koja se zajednički nazivaju *Corpus Hipocraticum*.

Središnji dio knjige sadržava autorove prijevode na hrvatski jezik najvažnijih djela iz spomenutog korpusa, konkretno Aforizama, Prisege i mudroslovica. Aforizmi (grč. *aphorismos* označava sažete misli sa svojstvima paradoksa) sadržavaju sukus Hipokratovih medicinskih misli te su podijeljeni u sedam glava. Prva glava sadržava univerzalne misli i započinje s vjerojatno najpoznatijom od svih: *Život je kratak, stjecanje umijeća dugotrajno, prilika je trenutačna, iskustvo varljivo, a odluka teška.* Druga glava bavi se opisivanjem tipičnih simptoma, treća utjecajem okoline u razvoju bolesti, četvrta purgiranjem kod probavnih bolesti, a peta grčevima. Tijekom čitanja do izražaja dolazi Hipokratova empirija koja je izdržala sud vremena do današnjih dana, primjerice, u tome da su bolesti kod kojih je spavanje štetno najčešće smrtonosne, da plod do četvrtog i od sedmog mjeseca trudnoće treba posebnu pažnju ili da je padavica koja se javlja nakon puberteta najčešće trajna. Šesta glava opisuje plućne bolesti, a sedma različite vrste upala.

Slijedi autorova analiza Hipokratove prisege u kontekstu vremena u kojem je nastala, a nasuprot naknadno nagomilanim tumačenjima njezinih pojedinih dijelova. Nadasve su zanimljivi prikazi povijesnih prijevoda Prisege na različite jezike, među kojima i na hrvatski zaslugom utemeljitelja hrvatske povijesti medicine profesora Luje Thallera. Poglavlje o mudroslovicama donosi mudrosti prevedene iz preostalih Hipokratovih djela od kojih je vrijedno istaknuti izreku *Zdravlje bolesnika vrhovni je zakon* kao temeljnu misao vodilju u medicini od Hipokrata do danas. Autorova zbirka različitih suvremenih prikaza Hipokrata jasno svjedoči o interesu koji on unatoč vremenskom odmaku dužem od dva tisućljeća pobuđuje i u današnje vrijeme. Knjiga završava rječnikom stručnih pojmova koji će prilikom čitanja biti od osobite koristi nemedicinarima koji se zanimaju za proučavanje povijesti medicine.

Knjiga je pisana tečnim jezikom, a njezinu zanimljivost pojačavaju i već spomenute ilustracije, što čitanje čini pravim užitkom. Svoju uporabu ona će pronaći već kod studenata medicine prilikom pohađanja kolegija povijesti medicine. Kao što je već istaknuto, budući da je riječ o prvom prijevodu Aforizama na hrvatski jezik, knjiga je primarni izvor za sve povjesničare medicine koji se bave proučavanjem Hipokrata. Ona će zbog svoje aktualnosti biti zanimljivo štivo i za liječnike praktičare. Naposljetku, kao poticaj za čitanje najbolje je citirati koga drugoga do samoga Hipokrata koji kaže: *Dobar liječnik mora znati što su njegovi prethodnici učinili, što su iskusili i što su zamislili*.

Dr. Bruno Atalić



Iznajmljuje se prostor za polikliniku u Splitu!

Prednosti lokacije:

- lokacija uz Ulicu Zbora narodne garde, državna cesta D8
- lokacija na križanje Vukovarske ulice i Ulice Domovinskog rata
- poliklinika je smještena u najvećem kvartu u Splitu, Mejašima
- izvrsna prometna povezanost s cijelim Splitom i okolicom, autobusne linije (1,5,5a,6,10,16,18,22)
- preko 500.000 posjetitelja trgovačkog centra u čijem sklopu se nalazi poliklinika
- izuzetno dobra vidljivost prostora

Prednosti prostora:

- prostor poliklinike 556,06m2
- terasa 289,22m2
- 2 direktna ulaza u polikliniku s parkinga
- osigurana vlastita parking mjesta
- osiguran pristup za osobe s invaliditetom
- unutar prostora se nalazi dostavni lift



T: +385(0)21 681 501 **E:** m.budimir@tulipan.hr **M:** +385(0)91 444 6035 **A:** Josipa Jovića 93, Split



Svijet kakav stvaramo,

dostupni lijekovi za svakog, svugdje, uvijek

Johnson&Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10 010 Zagreb

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson&Johnson

JANS-CRO-AD-01(5)-20/04/2017

FRESENIUS KABI
caring for life

KOMPLETNO RJEŠENJE
za bolesnike s disfagijom

Fresubin®
2 kcal Crème

ZA BOLESNIKE S DISFAGIJOM
Dostupni okusi: vanilija, čokolada, cappuccino, praline, divlja jagoda



Fresubin®
DB Crème

ZA BOLESNIKE S DIJABETESOM I DISFAGIJOM
Dostupni okusi: vanilija, praline, cappuccino, šumska jagoda, marelica-breskva



NA OSNOVNOJ LISTI LIJEKOVA

Ne zaboravite na hidraciju bolesnika!

Thick & Easy®

Za zguščivanje hrane i vode do konzistencije potrebne bolesnicima s disfagijom



NA DOPUNSKOJ LISTI LIJEKOVA